

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Tờ hướng dẫn sử dụng

APIXTRA 2.5

(Apixaban Tablets 2.5 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất: Apixaban 2,5 mg

Thành phần tá dược: Anhydrous lactose, microcrystalline cellulose (Avicel pH 102), croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol), sodium Lauryl sulphate (Stepanol), magnesium stearate, (LIGAMF-2-V-VEG), Opadry II White (32K580000) (Thành phần: HPMC 2910/Hypromellose 40,000%; Lactose monohydrate 28,000%; Titanium dioxide 24,000%; Triacetin 8,000%).

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm, có khắc chữ 'A39' ở một mặt và chữ 'H' ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (Venous Thromboembolic 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 toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), có một 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 (NYHA độ II trở lên 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* cho bệnh nhân thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định).

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

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

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

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 cho 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 toàn thân 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

Liều dùng apixaban được khuyến nghị là 2,5 mg 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 creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ 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) (VTE)

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 5 mg đường uống ngày hai lần. Theo các hướng dẫn y khoa hiện hành, thời gian điều trị ngắn (t nhất 3 tháng) nên được dựa trên các yếu tố nguy cơ tạm thời (ví dụ: mới phẫu thuật, bị chấn thương, không cử động được).

Liều dùng apixaban được khuyến nghị để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi là 2,5 mg đường uống, ngày hai lần. Khi chỉ định phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, liều dùng 2,5 mg 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 phần *Đặc tính dược lực học*).

	Chế độ liều	Liều dùng tối đa hàng ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) hoặc thuyên tắc phổi (PE)	10 mg ngày hai lần trong 7 ngày đầu tiên	20 mg
	sau đó là 5 mg ngày hai lần	10 mg
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	2,5 mg ngày hai lần	5 mg

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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Quên dùng thuốc

Nếu quên dùng 1 liều thuốc, bệnh nhân cần uống apixaban ngay và sau đó tiếp tục dùng ngày 2 lần như trước đó.

Chuyển đổi

Việc chuyển điều trị từ thuốc kháng đông đường tiêm sang apixaban (và ngược lại) có thể được thực hiện vào lúc sử dụng liều kế tiếp theo lịch trình điều trị (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Không nên dùng đồng thời các thuốc này.

Chuyển từ điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (Vitamin K Antagonist - VKA) sang apixaban

Khi chuyển bệnh nhân từ điều trị đối kháng vitamin K (VKA) sang apixaban, nên ngưng warfarin hay thuốc đối kháng vitamin K khác và bắt đầu cho dùng apixaban khi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) là <2 .

Chuyển từ apixaban sang điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K

Khi chuyển bệnh nhân từ apixaban sang điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K, nên tiếp tục dùng Apixaban trong ít nhất 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K. Sau 2 ngày dùng đồng thời apixaban với thuốc đối kháng vitamin K, nên xác định INR trước khi sử dụng liều apixaban kế tiếp theo lịch dùng. Nên tiếp tục dùng đồng thời apixaban với điều trị thuốc đối kháng vitamin K cho đến khi $INR \geq 2$.

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 (VTE), không cần điều chỉnh liều dùng (xem phần *Đặc tính dược động học*).
- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị NVAf và creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L) và có 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 phần *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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và 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 thuyên tắc phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (VTE), apixaban phải được sử dụng thận trọng;
- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và 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 xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Chống chỉ định*).

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

Những bệnh nhân có men gan alanin aminotransferase (ALT) /aspartat aminotransferase (AST) tăng $> 2 \times$ ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5 \times$ ULN đã được loại ra trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó apixaban phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và 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 thuyên tắc phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (VTEt) - Không cần điều chỉnh liều (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học*).

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 phần Liều dùng, cách dùng*).

Giới tính

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

Người cao tuổi

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và 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) — Không cần điều chỉnh liều (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học*).

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 phần Liều dùng, 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 các mục *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của 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 (Transesophageal Echocardiography - TEE) hoặc chụp cắt lớp điện toán (Computed Tomographic - CT) trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp, theo các hướng dẫn y khoa đã được thiết lập.

Đối với các bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng apixaban, nên dùng liều 5 mg 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 phần *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 các 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 phần *Giảm liều dùng và Suy thận ở trên*). Nên dùng liều tấn công tối thiểu 2 giờ trước khi sốc điện chuyển nhịp (xem phần *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 bị NVAf và hội chứng vành cấp (ACS) và/hoặc can thiệp vành qua da (PCI)

Có ít kinh nghiệm về việc điều trị bằng apixaban ở liều khuyến cáo cho bệnh nhân NVAf khi dùng kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu khi cầm máu ở bệnh nhân bị ACS và/hoặc có trải qua PCI.

Bệnh nhân nhi

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

Cách dùng

Dùng đường uống.

Apixaban nên được nuốt với nước, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Với bệnh nhân không thể nuốt cả viên nén, viên nén apixaban có thể được nghiền nát và khuấy vào nước, hoặc dextrose 5% trong nước (D5W), hoặc nước táo hoặc trộn với táo xay nhuyễn và uống ngay (xem phần *Đặc tính dược động học*). Thay vào đó, viên nén apixaban cũng có thể được nghiền nát và khuấy vào 60 mL nước hoặc D5W và cho dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Viên nén apixaban được nghiền nát thì ổn định trong nước, D5W, nước táo, và táo xay nhuyễn trong tối đa 4 giờ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1.
- Bệnh nhân đang bị xuất huyết đáng kể trên lâm sàng.
- Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Đặc tính dược động học*).
- Tồn 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 loét đường tiêu hóa xảy ra 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 khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin...), các dẫn xuất của heparin (fondaparinux...), các thuốc kháng đông đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran...) trừ các trường hợp chuyển đổi thuốc kháng đông cụ thể (xem phần *Liều dùng, cách dùng*), khi UFH được cho dùng ở liều cần thiết để mở tĩnh mạch trung tâm hoặc catheter động mạch hoặc khi dùng UFH trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Giống như những loại thuốc kháng đông khác, bệnh nhân dùng apixaban cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Nên sử dụng thuốc thận trọng trong các tình trạng có tăng nguy cơ xuất huyết. Cần ngừng dùng apixaban nếu xảy ra xuất huyết nghiêm trọng (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc và Quá liều và cách xử trí*).

Mặc dù điều trị với apixaban không đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, xét nghiệm định lượng tính kháng yếu tố Xa (anti-Factor Xa) có hiệu chuẩn có thể hữu ích trong những trường hợp đặc biệt khi việc 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 phần *Đặc tính dược lực học*).

Tương tác với các thuốc khác ảnh hưởng đến cầm máu

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

Việc sử dụng đồng thời apixaban với thuốc kháng tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần *Tương tác, tương kỵ của 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-Inflammatory 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 phần *Tương tác, tương kỵ 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 thể gặp trước khi kết hợp liệu pháp này với apixaban.

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 xuất huyết nghiêm trọng của apixaban 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 nhiều (2,1%).

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân bị rung nhĩ có ACS và/hoặc có trải qua PCI, được điều trị với thuốc ức chế P2Y12, có/không có ASA, và thuốc chống đông đường uống (apixaban hoặc VKA) trong 6 tháng. Sử dụng đồng thời ASA làm tăng nguy cơ chảy máu nghiêm trọng theo ISTH (Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu) hoặc CRNM (không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng) ở những bệnh nhân được điều trị bằng apixaban từ 16,4%/năm lên 33,1%/năm.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân hậu hội chứng mạch vành cấp nguy cơ cao, có đặc điểm là 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 Huyết khối và Cầm máu) với apixaban (5,13% một năm) so với giả được (2,04% một năm).

Dùng các thuốc 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 thuốc làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính ở bệnh nhân đã dùng apixaban.

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Tính an toàn và hiệu lực của apixaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có 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 phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần cân trọng và lưu ý đến nguy cơ gia tăng xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết này cần được cân nhắc so với tính cấp thiết của can thiệp.

Apixaban cần được bắt đầu cho dùng lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu đầy đủ (đối với sốc điện chuyển nhịp, xem phần *Liều dùng, 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 apixaban (xem phần *Liều dùng, cách dùng, Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Ngưng thuốc tạm thời

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

Chọc dò hoặc gây tê tủy sống/ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê trực não tủy (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò 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 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 nhiều lần. Bệnh nhân cần được giám sát thường xuyên để tìm những dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu ghi nhận tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp vào trực não tủy, bác sĩ cần xem xét lợi ích tiềm năng so 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 trực não tủy và do đó nên cực kỳ cẩn trọng khi dùng apixaban trong trường hợp gây tê vào trực não tủy.

Các bệnh nhân truyền 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 truyền tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể được điều trị tiêu huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi vì chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu lực của apixaban trong các tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến

Chưa thiết lập được tính hiệu lực và an toàn của apixaban trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị truyền tắc phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và truyền 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 truyền tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật theo chương trình để thay thế khớp háng hoặc khớp gối (VTEp), điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị truyền tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và truyền tắc phổi (VTET), cần sử dụng thận trọng apixaban ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) (xem phần *Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học*).

Để phòng ngừa đột quỵ và truyền tắc mạch toàn thân 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 $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L) và có tuổi ≥ 80 hoặc trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần (xem phần *Liều dùng, 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 phần *Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân cao tuổi

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

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

Cân nặng cơ thể

Trọng lượng cơ thể thấp (< 60 kg) có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần *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 phần *Chống chỉ định*).

Không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *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 phần *Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân có men gan ALT/AST tăng $> 2 \times$ ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5 \times$ 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 phần *Đặc tính dược động học*). Trước khi bắt đầu cho dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

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

Không khuyến cáo dùng apixaban cho bệnh nhân đang được điều trị toàn thân đồng thời với các thuốc ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ, ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và các thuốc ức chế enzym HIV protease (ví dụ, ritonavir). Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ apixaban trong máu lên gấp 2 lần (xem phần *Tương tác, tương kỵ 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 các thuốc gây cảm ứng của cả CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời apixaban với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (ví dụ, rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể khiến nồng độ apixaban trong máu giảm $\sim 50\%$. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, đã quan sát thấy hiệu lực 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 phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*):

- Đối với phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật theo chương trình để thay thế khớp háng hoặc khớp gối, phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc

mạch toàn thân 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 thuyên tắc phổi, không nên sử dụng apixaban do tính hiệu lực có thể bị ảnh hưởng.

Phẫu thuật gây 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 lực và an toàn ở các bệnh nhân này. Do đó, không khuyến cáo 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 phần *Đặc tính dược lực học*).

Thông tin về tá dược

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

Thuốc này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên thuốc, nghĩa là về cơ bản "không chứa natri".

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

Sử dụng thuốc cho 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.

Sử dụng thuốc cho 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 có tiết qua sữa. Trong sữa chuột cống, nhận thấy rằng tỷ số 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 chủ động thuốc vào sữa. Nguy cơ đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ không thể loại trừ.

Cần quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng liều 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 phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Thuốc ức chế của CYP3A4 và P-gp

Apixaban sử dụng đồng thời 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 thuốc 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 phần *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, diltiazem, naproxen, clarithromycin, amiodaron, verapamil, quinidin) 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 chế 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 CYP3A4, dẫn đến việc tăng lần lượt 1,5 lần và 1,6 lần AUC trung bình và C_{max} của apixaban. Clarithromycin (500 mg, 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 lần lượt khoảng 54% và 42% 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 toàn thân 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 tính hiệu lực có thể bị ảnh hưởng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Thuốc kháng đông, thuốc 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 mở tĩnh mạch trung tâm hoặc catheter động mạch hoặc khi dùng UFH trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ (xem phần *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.

MITE
HONG
TIEN
AI
CHI MI

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 dùng một mình.

Naproxen (500 mg), một chất ức chế P-gp dẫn đến tăng lần lượt 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 sự kéo dài về mặt lâm sàng về thời gian xuất huyết 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 hoặc NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic) vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết. Có báo cáo tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết khi kết hợp ba thuốc apixaban, Aspirin và clopidogrel trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Không nên dùng đồng thời các thuốc liên quan đến tình trạng xuất huyết nghiêm trọng với apixaban, như: các thuốc làm tan huyết khối, thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, thienopyridin (ví dụ, clopidogrel), dipyridamol, dextran và sulfinpyrazon.

Các liều 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 gây tác động có ý nghĩa lâm sàng nào trên 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 một mình. Apixaban 10 mg dùng chung với famotidin 40 mg không gây ảnh hưởng 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 ($IC_{50} > 45 \mu M$) và có tác dụng ức chế yếu đối với hoạt động của CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) 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.

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

Dùng than hoạt tính làm giảm nồng độ apixaban (xem phần *Quá liều và cách xử trí*).

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về tính an toàn

Tính an toàn của apixaban đã được nghiên cứu trong 7 nghiên cứu lâm sàng Pha III bao gồm hơn 21.000 bệnh nhân: hơn 5.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), hơn 11.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu rung nhĩ không do bệnh van tim và hơn 4.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTet), với tổng thời gian dùng thuốc trung bình tương ứng là 20 ngày, 1,7 năm và 221 ngày (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là xuất huyết, vết bầm tím, chảy máu cam, và tụ máu (xem Bảng 2 để biết thông tin về tác dụng không mong muốn và tần suất theo chỉ định). Trong các nghiên cứu phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), tổng cộng 11% bệnh nhân điều trị bằng apixaban 2,5 mg ngày 2 lần bị tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ mắc chung của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 10% trong nghiên cứu so sánh apixaban với enoxaparin.

Trong các nghiên cứu rung nhĩ không do bệnh van tim, tỷ lệ mắc chung của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 24,3% trong nghiên cứu so sánh apixaban với warfarin và 9,6% trong nghiên cứu so sánh apixaban với acid acetylsalicylic. Trong nghiên cứu so sánh apixaban với warfarin tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH (bao gồm đường tiêu hóa trên, đường tiêu hóa dưới, và xuất huyết trực tràng) khi dùng apixaban là 0,76%/năm. Tỷ lệ xuất huyết nội nhãn nghiêm trọng theo ISTH khi dùng apixaban là 0,18%/năm.

Trong các nghiên cứu điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTet), tỷ lệ mắc chung của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 15,6% trong nghiên cứu so sánh apixaban với enoxaparin/warfarin và 13,3% trong nghiên cứu so sánh apixaban với giả được (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 cho thấy các tác dụng không mong muốn được xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất, sử dụng các quy ước sau đây: rất thường gặp (1/10); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít

gặp (1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (1/10.000 đến <1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000); chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) lần lượt với phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf), và điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEt)

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)
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>			
Thiếu máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>			
Quá mẫn, phù do dị ứng và sốc phản vệ	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Ngừa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp*
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>			
Xuất huyết não*	Chưa biết	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn mắt</i>			
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp
<i>Rối loạn mạch máu</i>			
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
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>			
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
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>			
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
Đại tiện phân có 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

<i>Rối loạn gan mật</i>			
Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng aspartat aminotransferase, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng bilirubin huyết	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Tăng gamma-glutamyltransferase	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng alanin aminotransferase	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>			
Phát ban da	Chưa biết	Ít gặp	Thường gặp
Rụng tóc	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Hồng ban đa dạng	Chưa biết	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Viêm mạch máu dưới da	Chưa biết	Chưa biết	Chưa biết
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i>			
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>			
Tiểu tiện ra máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn hệ sinh sản và vú</i>			
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết tiết niệu sinh dục	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn chung và tại nơi sử dụng thuốc</i>			
Chảy máu tại nơi dùng thuốc	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp
<i>Kết quả xét nghiệm/kiểm tra</i>			
Xét nghiệm máu âm dương tính	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp
<i>Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật</i>			
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 mô (bao gồm cả tụ máu ở vết rạch mô), xuất huyết do phẫu thuật	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết do chấn thương	Chưa biết	Ít gặp	Ít gặp

* Không xuất hiện tình trạng ngứa lan tỏa trong CV185057 (phòng ngừa dài hạn biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch)



* 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 hoặc các 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 kỳ 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 phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ 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. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. 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 nguồn 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 và 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 sau 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 dụng dược 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 vào 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 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

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AF02

Cơ chế tác dụng:

Apixaban là một chất dùng qua đường uống ức chế mạnh, trực tiếp, thuận nghịch 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 chống 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 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. Các nghiên cứu tiền lâm sàng của apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh hiệu lực chống đông máu trong ngăn ngừa huyết khối ở động mạch và tĩnh mạch tại những liều vẫn bảo toàn sự cầm máu.

Tác động dược lực học:

Tác động dược lực học của apixaban phản ánh cơ chế tác dụng của nó (sự ức chế yếu tố Xa). Do kết quả của sự ức chế yếu tố Xa, apixaban kéo dài thời gian trong các xét nghiệm đông máu như thời gian prothrombin (Prothrombin Time - PT), INR và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (Activated Partial Thromboplastin Time - aPTT). Những thay đổi quan sát thấy trong các xét nghiệm đông máu này ở liều trị liệu dự kiến là nhỏ và có độ biến thiên cao. Không khuyến cáo dùng những thay đổi này để đánh giá tác động dược lực học của apixaban. Trong xét nghiệm sản sinh thrombin, apixaban giảm thrombin nội sinh tiềm tàng, một thước đo sự sản sinh thrombin trong huyết tương ở người.

Apixaban cũng thể hiện hoạt tính kháng yếu tố Xa, bằng chứng là việc giảm hoạt tính của enzym yếu tố Xa trong nhiều bộ kit thương mại kháng yếu tố Xa, tuy nhiên kết quả giữa các bộ kit là khác nhau. Chỉ có sẵn dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng cho phép định lượng tạo màu Heparin Rotachrom®. Hoạt tính kháng yếu tố Xa có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ với nồng độ apixaban trong huyết tương, đạt giá trị cực đại tại thời điểm nồng độ apixaban trong huyết tương đạt đỉnh. Mối tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa gần như là tuyến tính trên một phạm vi rộng của liều dùng apixaban.

Bảng 3 bên dưới trình bày nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định dự kiến và hoạt tính kháng yếu tố Xa đối với từng chỉ định. Ở bệnh nhân dùng apixaban để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối, các kết quả cho thấy mức độ dao động từ đỉnh đến đáy là dưới 1,6 lần. Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dùng apixaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, các kết quả cho thấy mức độ dao động từ đỉnh đến đáy là dưới 1,7 lần. Ở bệnh nhân dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi hoặc phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, các kết quả cho thấy mức độ dao động từ đỉnh đến đáy là dưới 2,2 lần.

Bảng 3: Nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định dự kiến và hoạt tính kháng yếu tố Xa của Apixaban

	C_{max} (ng/mL) của apixaban	C_{min} (ng/mL) của apixaban	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối đa (IU/mL) của apixaban	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối thiểu (IU/mL) của apixaban
	Trung vị (phần vị thứ 5, 95)			



<i>Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE): phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình</i>				
2,5 mg ngày hai lần	77 [41; 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
<i>Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân: rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA)</i>				
2,5 mg ngày hai lần*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg ngày hai lần	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
<i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTE)</i>				
2,5 mg ngày hai lần	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg ngày hai lần	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg ngày hai lần *	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

* Nhóm đối tượng được điều chỉnh liều dùng dựa trên tiêu chí giảm 2 trong 3 liều trong nghiên cứu ARISTOTLE

Mặc dù liệu pháp điều trị với apixaban không đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, xét nghiệm tính đối kháng yếu tố Xa có hiệu chuẩn có thể có ích trong những trường hợp đặc biệt khi biết được nồng độ apixaban trong máu có thể hỗ trợ cho các quyết định lâm sàng, ví dụ như quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Hiệu lực và an toàn lâm sàng

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

Chương trình thử nghiệm lâm sàng của apixaban được thiết kế để chứng minh tính hiệu lực và an toàn của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trên nhiều đối tượng bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình. Tổng số 8.464 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào hai nghiên cứu theo chốt, mù đôi, đa quốc gia so sánh apixaban 2,5 mg dùng đường uống ngày hai lần (4.236 bệnh nhân) hoặc enoxaparin 40 mg ngày một lần (4.228 bệnh nhân). Bao gồm trong tổng số này là 1.262 bệnh nhân (618 trong nhóm apixaban) từ 75 tuổi trở lên, 1.004 bệnh nhân (499 trong nhóm apixaban) có trọng lượng cơ thể thấp (≤ 60 kg), 1.495 bệnh nhân (743 trong nhóm apixaban) có BMI ≥ 33 kg/m², và 415 bệnh nhân (203 trong nhóm apixaban) bị suy thận trung bình.

Nghiên cứu ADVANCE-3 bao gồm 5.407 bệnh nhân được thay thế khớp háng theo chương trình, và nghiên cứu ADVANCE-2 bao gồm 3.057 bệnh nhân được thay thế khớp gối theo chương trình. Các đối tượng dùng apixaban 2,5 mg qua đường uống ngày 2 lần (po bid) hoặc enoxaparin 40 mg tiêm dưới da ngày 1 lần (sc od). Liều apixaban đầu tiên được cho dùng 12 đến 24 giờ sau phẫu thuật, trong khi enoxaparin được bắt đầu cho dùng 9 đến 15 giờ trước phẫu thuật. Cả apixaban và enoxaparin đều được cho dùng trong 32-38 ngày trong nghiên cứu ADVANCE-3 và trong 10-14 ngày trong nghiên cứu ADVANCE-2.

Dựa trên bệnh sử của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu ADVANCE-3 và ADVANCE-2 (8.464 bệnh nhân), 46% bị tăng huyết áp, 10% bị tăng lipid máu, 9% bị bệnh tiểu đường, và 8% bị bệnh động mạch vành.

Apixaban cho thấy có mức giảm vượt trội về mặt thống kê ở tiêu chí đánh giá chính là tiêu chí tổng hợp của tất cả các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/tử vong do mọi nguyên nhân, và ở tiêu chí đánh giá biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nghiêm trọng là tiêu chí tổng hợp của huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn gần, thuyên tắc phổi không gây tử vong, và tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, so với enoxaparin trong cả phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (xem Bảng 4).

Bảng 4: Kết quả về tính hiệu lực từ các nghiên cứu pha III then chốt

Nghiên cứu	ADVANCE-3 (khớp háng)			ADVANCE-2 (khớp gối)		
Phương pháp điều trị trong nghiên cứu Liều dùng Thời gian điều trị	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 400 mg sc od 35 ± 3 ngày	Giá trị p	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 400 mg sc od 12 ± 2 ngày	Giá trị p
Tổng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch / tử vong do mọi nguyên nhân						
Số lượng biến cố/đối tượng Tỷ lệ biến cố	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	< 0,0001
Nguy cơ tương đối (Relative risk) CI 95%	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nghiêm trọng						
Số lượng biến cố/đối tượng Tỷ lệ biến cố	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Nguy cơ tương đối (Relative risk) CI 95%	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Tiêu chí đánh giá về độ an toàn đối với xuất huyết nghiêm trọng, một tiêu chí tổng hợp của xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (Clinically

Relevant Non-Major - CRNM), và tất cả các loại xuất huyết cho thấy tỷ lệ tương tự ở các bệnh nhân được điều trị với apixaban 2,5 mg so với enoxaparin 40 mg (xem Bảng 5). Tất cả các loại xuất huyết bao gồm cả xuất huyết tại vị trí phẫu thuật.

Bảng 5: Kết quả về xuất huyết từ nghiên cứu pha III then chốt*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg po bid 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 400 mg sc od 35 ± 3 ngày	Apixaban 2,5 mg po bid 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 400 mg sc od 12 ± 2 ngày
Số lượng bệnh nhân được điều trị	n = 2.673	n = 2.659	n=1.501	n = 1.508
Thời gian điều trị¹				
Nghiêm trọng	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Tử vong	0	0	0	0
Nghiêm trọng + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Tổng cộng	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Thời gian điều trị sau phẫu thuật²				
Nghiêm trọng	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Tử vong	0	0	0	0
Nghiêm trọng + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Tổng cộng	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Tất cả các loại xuất huyết bao gồm cả xuất huyết tại vị trí phẫu thuật

¹ Bao gồm các biến cố xảy ra sau liều enoxaparin đầu tiên (trước phẫu thuật)

² Bao gồm các biến cố xảy ra sau liều apixaban đầu tiên (sau phẫu thuật)

Tỷ lệ mắc chung của các tác dụng không mong muốn là xuất huyết, thiếu máu và transaminase bất thường (ví dụ, nồng độ ALT) có trị số thấp hơn ở những bệnh nhân dùng apixaban so với enoxaparin trong các nghiên cứu pha II và pha III trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.

Trong nghiên cứu phẫu thuật thay thế khớp gối trong suốt thời gian điều trị dự kiến, ở nhánh apixaban chẩn đoán được 4 trường hợp thuyên tắc phổi so với không có trường hợp nào ở nhánh enoxaparin. Không có cách giải thích nào cho số trường hợp thuyên tắc phổi cao hơn này.

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

Tổng cộng 23.799 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong chương trình lâm sàng (ARISTOTLE: apixaban so với warfarin, AVERROES: apixaban so với Aspirin) bao gồm 11.927 được phân bổ ngẫu nhiên dùng apixaban. Chương trình được thiết kế để chứng minh tính hiệu lực và an toàn của apixaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) và có thêm một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, như:

- trước đó đã bị đột quỵ hoặc bị 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)

NGHIÊN CỨU ARISTOTLE

Trong nghiên cứu Aristotle tổng cộng 18.201 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho điều trị mù đôi với apixaban 5 mg ngày hai lần (hoặc 2,5 mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [4,7%], xem phần *Liều dùng, cách dùng*) hoặc warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0), bệnh nhân được cho dùng thuốc nghiên cứu trong trung bình 20 tháng. Tuổi trung bình là 69,1 năm, điểm CHADS, trung bình là 2,1 và 18,9% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

Trong nghiên cứu, apixaban đạt được tính ưu việt rõ ràng về mặt thống kê ở tiêu chí đánh giá chính về phòng ngừa đột quỵ (xuất huyết hoặc thiếu máu cục bộ) và thuyên tắc mạch toàn thân (xem Bảng 6) so với warfarin.

Bảng 6: Kết quả về tính hiệu lực trên bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu ARISTOTLE

	Apixaban N= 9.120 n (%/năm)	Warfarin N= 9.081 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio) (CI 95%)	Giá trị p
Đột quỵ hoặc tắc mạch toàn thân	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Đột quỵ				
Thiếu máu cục bộ hoặc không xác định	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Xuất huyết	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Tắc mạch toàn thân	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Đối với bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin, phần trăm thời gian trong phạm vi trị liệu (TTR) (INR 2-3) trung vị là 66%.

Apixaban cho thấy sự giảm đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân so với warfarin qua các mức TTR trung tâm khác nhau; trong tứ phân vị cao nhất của TTR theo trung tâm, tỷ số nguy cơ cho apixaban so với warfarin là 0,73 (CI 95%, 0,38; 1,40).

Tiêu chí đánh giá phụ quan trọng là xuất huyết nghiêm trọng và tử vong do mọi nguyên nhân đã được thử nghiệm bằng chiến lược thử nghiệm theo thứ bậc được xác định trước để kiểm soát sai số loại 1 (type 1 error) tổng thể trong thử nghiệm. Tính ưu việt có ý nghĩa thống kê cũng đạt được trong tiêu chí đánh giá phụ quan trọng của cả xuất huyết nghiêm trọng và tử vong do mọi nguyên nhân (xem Bảng 7). Khi INR được theo dõi tốt hơn, apixaban đã cho thấy là có lợi hơn warfarin vì giảm được tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Bảng 7: Tiêu chí đánh giá phụ ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu ARISTOTLE

	Apixaban N= 9.088 n (%/năm)	Warfarin N= 9.052 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio) (CI 95%)	Giá trị p
Kết quả xuất huyết				
Nghiêm trọng*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001

Tử vong	10 (0,06)	37 (0,24)		
Nội sọ	52 (0,33)	122 (0,80)		
Nghiêm trọng + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Tổng cộng	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Các tiêu chí đánh giá khác				
Tử vong do mọi nguyên nhân	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Nhồi máu cơ tim	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

* Xuất huyết nghiêm trọng được xác định theo tiêu chí của Hiệp hội Quốc tế về Bệnh huyết khối và Cầm máu (ISTH).

Tỷ lệ ngưng thuốc tổng thể do tác dụng không mong muốn là 1,8% đối với apixaban và 2,6% đối với warfarin trong nghiên cứu ARISTOTLE.

Kết quả về tính hiệu lực cho các phân nhóm được xác định trước, bao gồm điểm CHADS, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, tình trạng chức năng thận, bị đột quỵ hoặc TIA trước đó và bị bệnh tiểu đường là nhất quán với kết quả chính về tính hiệu lực cho toàn bộ nhóm nghiên cứu trong thử nghiệm.

Tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH (bao gồm đường tiêu hóa trên, đường tiêu hóa dưới, và chảy máu trực tràng) là 0,76%/năm đối với apixaban và 0,86%/năm đối với warfarin.

Kết quả về xuất huyết nghiêm trọng cho các phân nhóm được xác định trước, bao gồm điểm CHADS2, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, tình trạng chức năng thận, bị đột quỵ hoặc TIA trước đó và bị bệnh tiểu đường là nhất quán với kết quả cho toàn bộ nhóm nghiên cứu trong thử nghiệm.

NGHIÊN CỨU AVERROES

Trong nghiên cứu AVERROES, tổng cộng 5.598 bệnh nhân được các nghiên cứu viên cho là không thích hợp với thuốc đối kháng vitamin K được chọn ngẫu nhiên để điều trị với apixaban 5 mg ngày hai lần (hoặc 2,5 mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [6,4%], xem phần *Liều dùng, cách dùng*) hoặc Aspirin. Aspirin được cho dùng ngày một lần với liều 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), hoặc 324 mg (6,6%) tùy quyết định của nghiên cứu viên. Bệnh nhân được cho dùng thuốc trong trung bình 14 tháng. Tuổi trung bình là 69,9 năm, điểm CHADS, trung bình là 2,0 và 13,6% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

Lý do không thích hợp với liệu pháp thuốc đối kháng vitamin K thường gặp trong nghiên cứu AVERROES bao gồm không thể/không có khả năng đạt được các giá trị INR trong phạm vi yêu cầu (42,6%), bệnh nhân từ chối điều trị với thuốc đối kháng vitamin K (37,4%), điểm CHADS2 = 1 và bác sĩ không khuyến nghị dùng thuốc đối kháng vitamin K (21,3%), không dựa trên việc bệnh nhân tuân thủ hướng dẫn sử dụng thuốc đối kháng vitamin K (15,0%), và khó khăn/khó khăn dự đoán được khi liên lạc với bệnh nhân trong trường hợp thay đổi liều dùng khẩn cấp (11,7%).

AVERROES được ngừng trước dự kiến theo đề nghị của Ủy ban Giám sát Dữ liệu độc lập do có bằng chứng rõ ràng về việc giảm đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân với dữ liệu an toàn chấp nhận được.

Tỷ lệ ngưng thuốc chung do tác dụng không mong muốn là 1,5% đối với apixaban và 1,3% đối với Aspirin trong nghiên cứu AVERROES.

Trong nghiên cứu, apixaban đạt được tính ưu việt có ý nghĩa về mặt thống kê trên kết cục chính về phòng ngừa đột quỵ (do xuất huyết, thiếu máu cục bộ hoặc không xác định) hoặc thuyên tắc mạch toàn thân (xem Bảng 8) so với Aspirin.

Bảng 8: Kết quả về tính hiệu lực quan trọng ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu AVERROES

	Apixaban N= 2.807 n (%/năm)	Aspirin N= 2.791 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio) (CI 95%)	Giá trị p
Đột quỵ hoặc tắc mạch toàn thân*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Đột quỵ				
Thiếu máu cục bộ hoặc không xác định	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Xuất huyết	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Thuyên tắc mạch toàn thân	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Đột quỵ, thuyên tắc mạch toàn thân, nhồi máu cơ tim (MI) hoặc tử vong do tai biến mạch máu*	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Nhồi máu cơ tim	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Tử vong do tai biến mạch máu	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Tử vong do mọi nguyên nhân†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

* Đánh giá bằng phương pháp kiểm định tuần tự được thiết kế nhằm kiểm soát sai lầm loại I (type I error) toàn bộ trong thử nghiệm.

* Tiêu chí đánh giá phụ.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê về tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng giữa apixaban và Aspirin (xem Bảng 9).

Bảng 9: Biến cố xuất huyết trên bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu AVERROES

	Apixaban N= 2.798 n (%/năm)	Aspirin N= 2.780 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	Giá trị p
Nghiêm trọng*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Tử vong, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Nội sọ, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Nghiêm trọng + CRNM†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Tất cả	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

* Xuất huyết nghiêm trọng được xác định theo tiêu chí của Hiệp hội Quốc tế về Bệnh huyết khối và Cầm máu

† Không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng.

Bệnh nhân được sóc điện chuyển nhịp

EMANATE, một nghiên cứu nhũn mở, đa trung tâm, thu tuyển 1500 bệnh nhân chưa bao giờ dùng thuốc kháng đông qua đường uống hoặc đã được điều trị trước đó dưới 48 giờ, và được lên lịch sóc điện chuyển nhịp cho bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF). Bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để dùng apixaban hoặc heparin và/hoặc VKA để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Sóc điện chuyển nhịp bằng điện hoặc bằng thuốc được tiến hành sau tối thiểu 5 liều 5 mg apixaban hai lần một ngày (hoặc 2,5 mg hai lần hàng ngày ở một số bệnh nhân (xem phần *Liều dùng, cách dùng*) hoặc tối thiểu 2 giờ sau một liều tấn công 10 mg (hoặc một liều tấn công 5 mg ở một số bệnh nhân (xem phần *Liều dùng, cách dùng*)) nếu cần sóc điện chuyển nhịp sớm hơn. Trong nhóm dùng apixaban, 342 bệnh nhân được cho dùng một liều tấn công (331 bệnh nhân được cho dùng liều 10 mg và 11 bệnh nhân được cho dùng liều 5 mg).

Không có trường hợp đột quỵ (0%) trong nhóm apixaban ($n = 753$) và 6 (0,80%) trường hợp đột quỵ trong nhóm heparin và/hoặc VKA ($n = 747$; RR 0,00; CI 95% 0,00; 0,64). Tử vong do mọi nguyên nhân gặp ở 2 bệnh nhân (0,27%) trong nhóm apixaban và 1 bệnh nhân (0,13%) trong nhóm heparin và/hoặc VKA. Không có báo cáo về biến cố thuyên tắc mạch toàn thân.

Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng liên quan đến lâm sàng gặp ở lần lượt 3 (0,41%) và 11 (1,50%) bệnh nhân trong nhóm apixaban, so với 6 (0,83%) và 13 (1,80%) bệnh nhân trong nhóm heparin và/hoặc VKA.

Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu lực và an toàn là tương đương giữa các nhóm điều trị bằng apixaban và heparin và/hoặc VKA trong sóc điện chuyển nhịp.

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

Chương trình thử nghiệm lâm sàng (nghiên cứu AMPLIFY: apixaban so với enoxaparin/warfarin, nghiên cứu AMPLIFY-EXT: apixaban so với giả dược) được thiết kế để chứng minh tính an toàn và hiệu lực của apixaban trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (nghiên cứu AMPLIFY) và mở rộng điều trị để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc thuyên tắc phổi sau 6 đến 12 tháng điều trị bằng thuốc kháng đông máu cho huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc thuyên tắc phổi (nghiên cứu AMPLIFY-EXT). Cả hai nghiên cứu là thử nghiệm ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi, đa quốc gia trên bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn gần có triệu chứng hoặc thuyên tắc phổi có triệu chứng. Tất cả các tiêu chí đánh giá về tính an toàn và hiệu lực quan trọng được giám định bởi một hội đồng mù độc lập.

Nghiên cứu AMPLIFY

Trong nghiên cứu AMPLIFY tổng cộng 5.395 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên để điều trị với apixaban 10 mg ngày hai lần qua đường uống trong 7 ngày, sau đó là apixaban 5 mg ngày hai lần qua đường uống trong 6 tháng, hoặc enoxaparin 1 mg/kg ngày hai lần tiêm dưới da trong ít nhất 5 ngày (đến khi INR ≥ 2) và warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0) qua đường uống trong 6 tháng.

Độ tuổi trung bình là 56,9 và 89,8% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên bị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch vô căn.

15917
PHÒNG
DIỆN
TẠI
ĐỒ CHỈ DẪN

Đối với bệnh nhân được tuyển ngẫu nhiên dùng warfarin, phần trăm thời gian trong phạm vi trị liệu (INR 2,0-3,0) trung bình là 60,9. Apixaban cho thấy giảm biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng tái phát hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch qua các mức TTR trung tâm khác nhau; trong tử phần vị cao nhất của TTR theo trung tâm, nguy cơ tương đối (Relative risk) của apixaban so với enoxaparin/warfarin là 0,79 (CI 95%, 0,39; 1,61).

Trong nghiên cứu, apixaban được chứng minh không thua kém so với enoxaparin/warfarin trong tiêu chí đánh giá chính kết hợp biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng đã được kết luận (huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong hoặc thuyên tắc phổi không gây tử vong) hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (xem Bảng 10).

Bảng 10: Kết quả về hiệu lực trong nghiên cứu AMPLIFY

	Apixaban N= 2.609 n (%)	Enoxaparin/Wafarin N= 2.635 n (%)	Nguy cơ tương đối (Relative risk) (CI 95%)
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) hoặc tử vong liên quan đến VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT)	20 (0,7)	33 (1,2)	
Thuyên tắc phổi (PE)	27 (1,0)	23 (0,9)	
Tử vong liên quan đến VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE hoặc tử vong do mọi nguyên nhân	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE hoặc tử vong liên quan đến tim mạch	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, tử vong liên quan đến VTE hoặc xuất huyết nghiêm trọng	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

* Tính không thua kém so sánh với enoxaparin/warfarin (giá trị $p < 0,0001$)

Hiệu lực của Apixaban trong điều trị ban đầu cho biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch là nhất quán giữa các bệnh nhân được điều trị thuyên tắc phổi [nguy cơ tương đối 0,9; CI 95% (0,5; 1,6)] hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu [nguy cơ tương đối 0,8; CI 95% (0,5; 1,3)]. Hiệu lực trong các nhóm phụ, bao gồm độ tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index - BMI), chức năng thận, phạm vi chỉ số thuyên tắc phổi, vị trí cục máu đông trong huyết khối tĩnh mạch sâu, và đã từng tiêm heparin trước đó nhìn chung là nhất quán.

Tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn là xuất huyết nghiêm trọng. Trong nghiên cứu, apixaban ưu việt hơn có ý nghĩa thống kê so với enoxaparin/warfarin trong tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn [Nguy cơ tương đối (Relative Risk) 0,31, khoảng tin cậy 95% (0,17; 0,55), giá trị $p < 0,0001$] (xem Bảng 11).

Bảng 11: Kết quả xuất huyết trong nghiên cứu AMPLIFY

	Apixaban	Enoxaparin/Wafarin	Nguy cơ tương đối
--	----------	--------------------	-------------------

	N= 2.676 n (%)	N= 2.689 n (%)	(Relative risk) (CI 95%)
Nghiêm trọng	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Nghiêm trọng + CRNM	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36; 0,55)
Nhẹ	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Tất cả	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Xuất huyết nghiêm trọng đã được kết luận và xuất huyết CRNM tại bất kì vị trí phẫu thuật nào nhìn chung đều thấp hơn trong nhóm apixaban so với nhóm enoxaparin/warfarin. Xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH đã được kết luận xảy ra ở 6 (0,2%) bệnh nhân điều trị bằng apixaban và 17 (0,6%) bệnh nhân điều trị bằng enoxaparin/warfarin.

NGHIÊN CỨU AMPLIFY-EXT

Trong nghiên cứu AMPLIFY-EXT, tổng cộng 2.482 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên để điều trị bằng apixaban 2,5 mg ngày hai lần qua đường uống, apixaban 5 mg ngày hai lần qua đường uống, hoặc giả dược trong 12 tháng sau khi hoàn tất từ 6 đến 12 tháng điều trị ban đầu bằng thuốc kháng đông. Trong số này, 836 bệnh nhân (33,7%) tham gia vào nghiên cứu AMPLIFY trước khi tuyển chọn vào nghiên cứu AMPLIFY-EXT.

Độ tuổi trung bình là 56,7 và 91,7% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên bị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch vô căn.

Trong nghiên cứu, cả hai liều apixaban đều ưu việt hơn có ý nghĩa về mặt thống kê so với giả dược trong tiêu chí đánh giá chính của biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng (huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong hoặc thuyên tắc phổi không gây tử vong) hoặc tử vong do mọi nguyên nhân (xem Bảng 12).

Bảng 12: Kết quả về tính hiệu lực trong nghiên cứu AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Giả dược	Nguy cơ tương đối (Relative risk) (CI 95%)	
	2,5 mg (N= 804)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apixaban 2,5 mg so với giả dược	Apixaban 5,0 mg so với giả dược
	n (%)				
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) tái phát hoặc tử vong do mọi nguyên nhân	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)*	0,19 (0,11; 0,33) ^y
Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT)	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Thuyên tắc phổi (PE)*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		

Từ vong do mọi nguyên nhân	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
VTE tái phát hoặc từ vong liên quan đến VTE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
VTE hoặc từ vong liên quan đến tim mạch	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
Huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong [†]	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Thuyên tắc phổi không gây tử vong [†]	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Từ vong liên quan đến VTE	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

* giá trị $p < 0,0001$

* Đối với bệnh nhân có nhiều hơn một biến cố được đưa vào tiêu chí đánh giá phức hợp, chỉ có biến cố đầu tiên được báo cáo (ví dụ: nếu đối tượng bị cả huyết khối tĩnh mạch sâu và sau đó bị thuyên tắc phổi, chỉ có huyết khối tĩnh mạch sâu được báo cáo)

[†] Đối tượng có thể bị nhiều hơn một biến cố và được trình bày ở cả hai nhóm phân loại

Hiệu lực của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát được duy trì xuyên suốt các nhóm phụ, bao gồm độ tuổi, giới tính, BMI và chức năng thận. Tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn là xuất huyết nghiêm trọng trong suốt thời gian điều trị. Trong nghiên cứu, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng cho cả hai liều apixaban không có sự khác biệt về mặt thống kê so với giả được. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê trong tỷ lệ bị xuất huyết nghiêm trọng + CRNM, nhẹ, và tất cả các loại xuất huyết giữa nhóm dùng apixaban 2,5 mg ngày hai lần và nhóm điều trị bằng giả được (xem Bảng 13).

Bảng 13: Kết quả xuất huyết trong nghiên cứu AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Giả được	Nguy cơ tương đối (Relative risk) (CI 95%)	
	2,5 mg (N= 840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apixaban 2,5 mg so với giả được	Apixaban 5,0 mg so với giả được
	n (%)				
Nghiêm trọng	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Nghiêm trọng + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Nhẹ	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26	1,70

				(0,91; 1,75)	(1,25; 2,31)
Tất cả	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Xuất huyết tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH đã được giám định xảy ra ở 1 (0,1%) bệnh nhân được điều trị bằng apixaban liều 5 mg ngày hai lần, 0 bệnh nhân dùng liều 2,5 mg ngày hai lần và 1 (0,1%) bệnh nhân điều trị bằng giả được.

Trẻ em

Không có chỉ định nào được phép sử dụng cho trẻ em.

Phòng ngừa VTE ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính hoặc u lympho lymphoblastic (ALL, LL)

Trong nghiên cứu PREVAPIX-ALL, tổng cộng 512 bệnh nhân từ ≥ 1 đến < 18 tuổi mới được chẩn đoán mắc ALL hoặc LL, đang điều trị hóa trị liệu khởi đầu bao gồm asparaginase thông qua thiết bị tiếp cận tĩnh mạch trung tâm lưu trữ, được chọn ngẫu nhiên 1:1 vào nhóm dự phòng huyết khối nhàn nhỡ với apixaban hoặc điều trị cơ bản (không dùng thuốc chống đông toàn thân). Apixaban được dùng theo phác đồ liều cố định, theo cân nặng cơ thể để tạo ra nồng độ trong máu tương đương với nồng độ trong máu ở người lớn dùng 2,5 mg hai lần mỗi ngày (xem Bảng 14). Apixaban được sử dụng dưới dạng viên nén 2,5 mg, viên nén 0,5 mg hoặc dung dịch uống 0,4 mg/mL. Thời gian phơi nhiễm trung bình ở nhóm apixaban là 25 ngày.

Bảng 14: Liều dùng apixaban trong nghiên cứu PREVAPIX-ALL

Cân nặng	Liều dùng
6 đến $< 10,5$ kg	0,5 mg hai lần mỗi ngày
10,5 đến < 18 kg	1 mg hai lần mỗi ngày
18 đến < 25 kg	1,5 mg hai lần mỗi ngày
25 đến < 35 kg	2 mg hai lần mỗi ngày
≥ 35 kg	2,5 mg hai lần mỗi ngày

Tiêu chí đánh giá chính là sự kết hợp của huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng và không có triệu chứng không gây tử vong, thuyên tắc phổi, huyết khối xoang tĩnh mạch não và tử vong liên quan đến huyết khối tắc mạch tĩnh mạch. Tỷ lệ mắc tiêu chí đánh giá chính là 31 (12,1%) ở nhóm apixaban so với 45 (17,6%) ở nhóm điều trị cơ bản. Giảm nguy cơ tương đối đạt được không có ý nghĩa.

Tiêu chí an toàn được đánh giá theo tiêu chuẩn ISTH. Tiêu chí an toàn chính, chảy máu lớn, xảy ra ở 0,8% bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị. Chảy máu CRNM xảy ra ở 11 bệnh nhân (4,3%) trong nhóm apixaban và 3 bệnh nhân (1,2%) trong nhóm điều trị cơ bản. Biến cố chảy máu CRNM phổ biến nhất góp phần vào sự khác biệt trong điều trị là chảy máu cam mức độ nhẹ đến trung bình. Biến cố chảy máu nhỏ xảy ra ở 37 bệnh nhân trong nhóm apixaban (14,5%) và 20 bệnh nhân (7,8%) trong nhóm điều trị cơ bản.

Phòng ngừa huyết khối tắc mạch (TE) ở trẻ em mắc bệnh tim bẩm sinh hoặc mắc phải

SAXOPHONE là một nghiên cứu so sánh đa trung tâm, nhân mở, ngẫu nhiên 2:1 trên những bệnh nhân từ 28 ngày đến <18 tuổi mắc bệnh tim bẩm sinh hoặc mắc phải cần dùng thuốc chống đông. Bệnh nhân được dùng apixaban hoặc thuốc dự phòng huyết khối tiêu chuẩn với thuốc đối kháng vitamin K hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp. Apixaban được dùng theo phác đồ liều cố định, theo cân nặng cơ thể để tạo ra nồng độ trong máu tương đương với nồng độ trong máu ở người lớn dùng liều 5 mg hai lần mỗi ngày (xem Bảng 15). Apixaban được cung cấp dưới dạng viên nén 5 mg, viên nén 0,5 mg hoặc dung dịch uống 0,4 mg/mL. Thời gian phơi nhiễm trung bình ở nhóm apixaban là 331 ngày.

Bảng 15: Liều dùng apixaban trong nghiên cứu SAXOPHONE

Cân nặng	Liều dùng
6 đến <9 kg	1 mg hai lần mỗi ngày
9 đến <12 kg	1,5 mg hai lần mỗi ngày
12 đến <18 kg	2 mg hai lần mỗi ngày
18 đến <25 kg	3 mg hai lần mỗi ngày
25 đến <35 kg	4 mg hai lần mỗi ngày
≥35kg	5 mg hai lần mỗi ngày

Tiêu chí an toàn chính, chảy máu lớn và CRNM được định nghĩa theo ISTH đã được đưa ra, xảy ra ở 1 (0,8%) trong số 126 bệnh nhân trong nhóm apixaban và 3 (4,8%) trong số 62 bệnh nhân trong nhóm điều trị cơ bản. Các tiêu chí an toàn thứ cấp của các biến cố chảy máu lớn, CRNM và tất cả các biến cố chảy máu đã được xem xét đều tương tự nhau về tỷ lệ mắc ở cả hai nhóm điều trị. Tiêu chí an toàn thứ cấp là ngừng thuốc do biến cố bất lợi, không dung nạp hoặc chảy máu đã được báo cáo ở 7 (5,6%) đối tượng trong nhóm apixaban và 1 (1,6%) đối tượng trong nhóm điều trị cơ bản. Không có bệnh nhân nào trong cả hai nhóm điều trị gặp phải biến cố huyết khối tắc mạch. Không có trường hợp tử vong nào trong cả hai nhóm điều trị.

Nghiên cứu này được thiết kế theo hướng có triển vọng về hiệu quả và tính an toàn mô tả vì tỷ lệ TE và các biến cố chảy máu dự kiến thấp trong nhóm trẻ em. Do tỷ lệ TE thấp được quan sát thấy trong nghiên cứu này nên không thể thiết lập được đánh giá rủi ro và lợi ích chắc chắn.

13. 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 thấp hơn lần lượt là 21% 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 (V_{ss}) là khoảng 21 lít.

Chuyển hóa 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 hydroxyl 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

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 việc đo 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 5 mg 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 5 mg làm giảm AUC của apixaban 14% trên những đối tượng ESRD này, tương ứng với độ thanh thải qua thẩm tách của apixaban là 18 mL/phút.

Do đó, thăm 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, được động học và được lực học liều đơn của apixaban 5 mg 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 cao 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 có sự khác biệt 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 được 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 được 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 85 kg 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 được động học/được lực học

Mối tương quan được động học/được lực học (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic - PK/PD) giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và nhiều tiêu chí đánh giá được lực học (hoạt tính kháng yếu tố Xa, INR, PT, aPTT) đã được đánh giá sau khi dùng phạm vi liều rộng (0,5 - 50 mg). 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 được ở các đối tượng khỏe mạnh.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng thể hiện không có mối nguy hiểm đặc biệt nào cho con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về được lý học của tính an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư, khả năng sinh sản và sự phát triển của phôi thai-thai nhi và độc tính đối với thanh thiếu niên.

Các tác dụng chính quan sát được trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại là những tác dụng liên quan

đến tác dụng được lực học của apixaban trên các chỉ số đông máu. Trong các nghiên cứu độc tính, thấy tăng ít hoặc không tăng nguy cơ xuất huyết. Tuy nhiên, vì điều này có thể là do độ



nhạy thấp hơn của các loài động vật so với con người, kết quả này cần được diễn giải thận trọng khi ngoại suy cho người.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ Alu-Alu.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: **HETERO LABS LIMITED**

Địa chỉ: Unit-V, Sy.No.439, 440, 441 & 458, TSIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana State, India/Ấn Độ.

