



Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HERAXABAN 5

Viên nén bao phim Apixaban 5 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất

Apixaban..... 5 mg

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrate 200, microcrystalline cellulose 102, sodium lauryl sulfate, povidone K30, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Food yellow 13, tá dược bao phim Colorcoat FC4WS – H (thành phần: hydroxy propyl methyl cellulose (5 cps), hydroxy propyl methyl cellulose (15 cps), precipitated silica, di butyl sebacate, talcum, titanium dioxide).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, như từng 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 ($\geq$ 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), phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi tái phát ở người lớn.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

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

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

Giảm liều

Liều khuyến cáo đường uống của apixaban là 2,5 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và có ít nhất hai trong các đặc điểm sau đây: tuổi ≥ 80 , trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg hoặc creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L).

Điều trị nên được tiếp tục thời gian dài.

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

Liều khuyến cáo đường uống của apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và thuyên tắc phổi là 10 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu tiên, sau đó 5 mg x 2 lần/ngày.

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 (như mới phẫu thuật, chấn thương, không cử động được).

Liều khuyến cáo đường uống của apixaban để phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi tái phát là 2,5 mg x 2 lần/ngày. Khi có chỉ định dự phòng DVT và PE tái phát, bắt đầu liều 2,5 mg x 2 lần/ngày sau khi hoàn thành 6 tháng điều trị với apixaban 5 mg x 2 lần/ngày hoặc thuốc kháng đông khác, như chỉ định trong bảng dưới đây.

	Chế độ liều	Liều tối đa hằng ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc thuyên tắc phổi	10 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu tiên	20 mg
	Sau đó 5 mg x 2 lần/ngày	10 mg
Dự phòng DVT và/hoặc PE tái phát sau khi hoàn thành 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	2,5 mg x 2 lần/ngày	5 mg

Tổng thời gian điều trị nên dựa trên từng cá nhân sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết.

Quên liều

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

Chuyển phương pháp điều trị

Chuyển từ thuốc kháng đông đường tiêm sang apixaban (và ngược lại) có thể được thực hiện vào thời điểm của liều tiếp theo lịch trình. Không nên dùng đồng thời các thuốc này.

Chuyển từ thuốc kháng vitamin K (VKA) sang apixaban

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

Chuyển từ apixaban sang thuốc kháng vitamin K

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

Suy thận

– Bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc trung bình, áp dụng theo các khuyến cáo sau:

+ Để điều trị DVT, PE và dự phòng DVT, PE tái phát (VTET), không cần điều chỉnh liều dùng.

+ Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân bị NVAF và creatinin huyết thanh $\geq$ 1,5 mg/dL (133 μ mol/L) và tuổi $\geq$ 80 hoặc cân nặng $\leq$ 60 kg, giảm liều dùng theo mô tả ở trên. Trong trường hợp không có các đặc điểm giảm liều khác (tuổi, cân nặng), không cần điều chỉnh liều.

– Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 – 29 mL/phút), áp dụng các khuyến cáo sau đây:

+ Để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi tái phát (VTET), sử dụng thận trọng apixaban.

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

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút, hoặc bệnh nhân lọc máu, do đó apixaban không được khuyến cáo.

Suy gan

Chống chỉ định apixaban ở bệnh nhân bị bệnh gan kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.

Không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (mức độ A hoặc B theo thang đánh giá Child-Pugh). Không điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Những bệnh nhân có enzym gan tăng, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) > 2 lần ULN hoặc bilirubin toàn phần ≥ 1,5 lần ULN đã được loại ra trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, sử dụng thận trọng apixaban ở nhóm bệnh nhân này. Trước khi bắt đầu apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

Cân nặng

Không cần điều chỉnh liều trong VTET.

Không cần điều chỉnh liều trong NVAF, trừ khi có các đặc điểm giảm liều.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều trong VTET.

Không cần điều chỉnh liều trong NVAF, trừ khi có các đặc điểm giảm liều.

Bệnh nhân NVAF cắt đốt rung nhĩ qua ống thông

Tiếp tục apixaban ở bệnh nhân cắt đốt rung nhĩ qua ống thông.

Bệnh nhân đang được chuyển nhịp tim

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

Nên xem xét ở bệnh nhân chưa điều trị với thuốc kháng đông trước đó, loại trừ huyết khối nhĩ trái nhờ phương pháp chẩn đoán bằng hình ảnh (như siêu âm tim qua thực quản (TEE) hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT)) trước khi chuyển nhịp tim, tham khảo các hướng dẫn y tế đã được ban hành.

Điều trị khởi đầu với apixaban, liều 5 mg x 2 lần/ngày cho ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) trước khi chuyển nhịp để đảm bảo kháng đông đầy đủ. Liều điều trị giảm xuống 2,5 mg x 2 lần/ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) ở bệnh nhân có các đặc điểm giảm liều (xem phần *Giảm liều* và *Suy thận* ở trên).

Nếu cần chuyển nhịp trước khi dùng 5 liều apixaban, nên dùng liều tấn công 10 mg, sau đó 5 mg x 2 lần/ngày. Giảm liều tấn công xuống 5 mg, sau đó 2,5 mg x 2 lần/ngày nếu bệnh nhân có các đặc điểm giảm liều (xem phần *Giảm liều* và *Suy thận* ở trên). Nên dùng liều tấn công trước khi chuyển nhịp tối thiểu 2 giờ.

Ở tất cả các bệnh nhân chuyển nhịp, nên được xác nhận có sử dụng apixaban như trong đơn thuốc trước khi chuyển nhịp hay không. Quyết định bắt đầu và liệu trình điều trị dựa vào các hướng dẫn điều trị kháng đông ở bệnh nhân chuyển nhịp.

Bệnh nhân NVAf, hội chứng mạch vành cấp (ACS) và/hoặc can thiệp động mạch vành qua da (PCI)

Kinh nghiệm điều trị phối hợp apixaban ở liều khuyến cáo với thuốc chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân NVAf, ACS và/hoặc đang PCI sau khi được cầm máu còn đang hạn chế.

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.

Nên nuốt nguyên viên với nước, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên, có thể nghiền nhỏ viên thuốc và phân tán trong nước, hoặc glucose 5% trong nước (G5W), hoặc nước ép táo hoặc trộn với táo xay nhuyễn và dùng ngay qua đường uống. Một cách khác, có thể nghiền nhỏ viên thuốc và khuấy trong 60 mL nước hoặc G5W và dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- 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 trên lâm sàng.
- Tồn thương hoặc tình trạng được xem là yếu tố nguy cơ gây xuất huyết nghiêm trọng. Có thể bao gồm đang bị hoặc từng có viêm loét đường tiêu hóa gần đây, sự hiện diện của khối u ác tính có nguy cơ chảy máu cao, chấn thương não hoặc cột sống, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, xuất huyết nội sọ gần đây, đã biết hoặc nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc có bất thường mạch máu trong não hoặc cột sống nghiêm trọng.
- Điều trị 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 heparin (fondaparinux,...), thuốc kháng đông đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran,...), ngoại trừ các trường hợp chuyển đổi liệu pháp kháng đông cụ thể, khi sử dụng UFH ở liều cần thiết để duy trì ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm mở hoặc trong quá trình triệt đốt rung nhĩ qua ống thông.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Giống như các thuốc kháng đông khác, bệnh nhân dùng apixaban phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo sử dụng apixaban thận trọng trong các tình trạng làm tăng nguy cơ xuất huyết. Ngừng sử dụng apixaban nếu xuất hiện xuất huyết nghiêm trọng.

Mặc dù, điều trị với apixaban không yêu cầu theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, nhưng xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa được hiệu chuẩn có thể hữu ích trong

những trường hợp đặc biệt khi biết nồng độ apixaban trong máu, hỗ trợ đưa ra các quyết định lâm sàng như quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Một tác nhân đảo ngược hoạt tính kháng yếu tố Xa của apixaban có sẵn.

Tương tác với các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu khác

Do tăng nguy cơ chảy máu, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc kháng đông nào khác.

Sử dụng đồng thời apixaban với thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu. Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI) hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm acid acetylsalicylic.

Sau phẫu thuật, không nên dùng đồng thời apixaban với các chất ức chế kết tập tiểu cầu khác.

Bệnh nhân bị rung nhĩ và các tình trạng cần điều trị bằng liệu pháp kháng tiểu cầu đơn hoặc kép, nên đánh giá thận trọng các lợi ích tiềm năng so với nguy cơ tiềm ẩn có thể gặp trước khi kết hợp liệu pháp này với apixaban.

Trong nghiên cứu lâm sàng trên những bệnh nhân bị rung nhĩ, nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng khi sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic (ASA) với apixaban tăng từ 1,8%/năm lên 3,4%/năm và warfarin từ 2,7%/năm lên 4,6%/năm. Trong nghiên cứu này, sử dụng đồng thời với liệu pháp kháng tiểu cầu kép còn hạn chế (2,1%).

Trong nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân rung nhĩ có hội chứng mạch vành cấp (ACS) và/hoặc được can thiệp động mạch vành qua da (PCI), giai đoạn điều trị theo kế hoạch với chất ức chế P2Y₁₂, dùng hoặc không dùng ASA và thuốc kháng đông đường uống (apixaban hoặc VKA) trong 6 tháng. Bệnh nhân sử dụng đồng thời apixaban với ASA làm nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH (Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu) hoặc không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (CRNM) tăng từ 16,4%/năm lên 33,1%/năm. Trong nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân sau hội chứng mạch vành cấp nguy cơ cao không bị rung nhĩ, có nhiều bệnh liên quan và không liên quan đến tim, đã dùng ASA hoặc kết hợp ASA và clopidogrel ghi nhận nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH do apixaban (5,13%/năm) tăng đáng kể so với giả dược (2,04%/năm).

Sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính

Có rất ít kinh nghiệm sử dụng thuốc tiêu sợi huyết để điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính ở những bệnh nhân dùng apixaban.

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

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

Bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid

Thuốc kháng đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) bao gồm apixaban không khuyến cáo cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán bị hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt bệnh nhân có bộ ba dương tính (kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể tăng tỷ lệ các biến cố huyết khối tái phát so với liệu pháp kháng vitamin K.

Phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn

Ngừng apixaban ít nhất 48 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ xuất huyết trung bình hoặc cao. Bao gồm các can thiệp có khả năng gây xuất huyết đáng kể trên lâm sàng không thể loại trừ hoặc nguy cơ xuất huyết không thể chấp nhận được.

Ngừng apixaban ít nhất 24 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ chảy máu thấp. Bao gồm các can thiệp gây xuất huyết không đáng kể, vị trí xuất huyết không nghiêm trọng hoặc dễ được kiểm soát.

Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn, nên thực hiện thận trọng và tính đến sự gia tăng nguy cơ chảy máu. Nên cân nhắc nguy cơ chảy máu so với mức độ cấp thiết của sự can thiệp.

Sau khi tiến hành can thiệp phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn nên bắt đầu dùng lại apixaban ngay khi có thể với điều kiện tình trạng lâm sàng cho phép và quá trình cầm máu đầy đủ đã được thiết lập.

Bệnh nhân được triệt đốt rung nhĩ qua ống thông, không cần gián đoạn điều trị với apixaban.

Ngừng thuốc tạm thời

Ngừng thuốc kháng đông, bao gồm apixaban, khi đang chảy máu, phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn gây tăng nguy cơ huyết khối. Tránh ngừng liệu pháp trong lúc đang điều trị và nếu phải ngừng kháng đông với apixaban vì bất kỳ lý do nào, thì bắt đầu điều trị lại ngay khi có thể.

Bệnh nhân PE có huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân dùng thuốc tiêu sợi huyết hoặc phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi

Không khuyến cáo dùng apixaban thay cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc dùng thuốc tiêu sợi huyết hoặc phẫu thuật lấy huyết khối ở phổi vì tính an toàn và hiệu quả của apixaban trong các tình huống lâm sàng này vẫn chưa được xác định.

Bệnh nhân ung thư đang tiến triển

Bệnh nhân ung thư đang tiến triển có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch và các biến cố xuất huyết.

Khi apixaban được lựa chọn để điều trị DVT hoặc PE ở bệnh nhân ung thư, cần đánh giá cẩn thận lợi ích đem lại so với nguy cơ tiềm ẩn.

Bệnh nhân suy thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế cho thấy nồng độ apixaban trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Để điều trị DVT, PE và dự phòng DVT, PE tái phát (VTet), sử dụng thận trọng apixaban ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút).

Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân NVAf, suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) và creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 μ mol/L) với tuổi ≥ 80 hoặc cân nặng ≤ 60 kg nên dùng apixaban liều thấp hơn 2,5 mg x 2 lần/ngày. Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút hoặc đang lọc máu, không có kinh nghiệm lâm sàng nên apixaban không được khuyến cáo.

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Ngoài ra, nên thận trọng khi dùng đồng thời apixaban với aspirin ở bệnh nhân cao tuổi vì nguy cơ xuất huyết cao hơn.

Cân nặng

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

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định apixaban ở bệnh nhân bị bệnh gan kèm theo rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng.

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

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (mức độ A hoặc B theo thang đánh giá Child Pugh).

Bệnh nhân có enzym gan ALT/AST tăng > 2 lần ULN hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ lần ULN đã bị loại khỏi các nghiên cứu lâm sàng. Vì vậy, sử dụng thận trọng apixaban ở nhóm đối tượng này. Trước khi bắt đầu dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

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

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời apixaban ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân với các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp mạnh, như thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và thuốc ức chế enzym HIV protease (ví dụ: ritonavir). Các thuốc này có thể làm nồng độ apixaban tăng lên gấp 2 lần hoặc cao hơn khi có thêm yếu tố làm tăng nồng độ apixaban trong máu (như suy thận nặng).

Tương tác với các thuốc gây cảm ứng ở cả CYP3A4 và P-gp

Sử dụng đồng thời apixaban với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 và P-gp mạnh (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ apixaban trong máu khoảng 50%. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, đã ghi nhận hiệu quả giảm và nguy cơ chảy máu cao hơn khi sử dụng đồng thời apixaban với thuốc gây cảm ứng CYP3A4 và P-gp mạnh so với khi dùng apixaban đơn lẻ. Ở những bệnh nhân điều trị toàn thân đồng thời với các thuốc gây cảm ứng cả CYP3A4 và P-gp mạnh, thực hiện các khuyến cáo sau đây:

- Để dự phòng đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân NVAF và phòng ngừa DVT, PE tái phát, nên sử dụng thận trọng apixaban.
- Để điều trị DVT và PE, không nên sử dụng apixaban vì hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Các chỉ số xét nghiệm

Các xét nghiệm đông máu [ví dụ: thời gian prothrombin (PT), INR và thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần (aPTT)] bị ảnh hưởng như dự đoán bởi cơ chế tác dụng của apixaban. Những thay đổi được ghi nhận trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị dự kiến là nhỏ và có mức độ dao động cao.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose, bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri (sodium) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không có natri”.

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

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng apixaban ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên độc tính sinh sản. Để phòng ngừa, nên tránh sử dụng apixaban trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Apixaban hoặc các chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không chưa được xác định. Dữ liệu sẵn có trên động vật cho thấy apixaban có bài tiết qua sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị với apixaban phải cân nhắc dựa trên lợi ích cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật được cho dùng apixaban quan sát thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Các thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

Sử dụng đồng thời apixaban với ketoconazole (400 mg x 1 lần/ngày), một chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến AUC trung bình của apixaban tăng gấp 2 lần và C_{max} trung bình của apixaban tăng gấp 1,6 lần.

Không khuyến cáo sử dụng apixaban ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân với các chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc chống nấm azole (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và thuốc ức chế enzym HIV protease (ví dụ: ritonavir).

Các hoạt chất không được xem là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, (ví dụ: amiodarone, clarithromycin, diltiazem, fluconazole, naproxen, quinidine, verapamil) làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Không cần điều chỉnh liều apixaban khi dùng đồng thời với các thuốc không phải là chất ức chế cả CYP3A4 và P-gp mạnh. Ví dụ, diltiazem (360 mg x 1 lần/ngày), một chất ức chế CYP3A4 trung bình và một chất ức chế P-gp yếu, dẫn đến AUC trung bình của apixaban tăng 1,4 lần và C_{max} tăng 1,3 lần. Naproxen (500 mg, liều đơn), một chất ức chế P-gp nhưng không chất ức chế CYP3A4, dẫn đến tăng lần lượt 1,5 lần và 1,6 lần AUC và C_{max} trung bình của apixaban. Clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày), một chất ức chế P-gp và ức chế mạnh CYP3A4, làm tăng lần lượt 1,6 lần và 1,3 lần AUC trung bình và C_{max} của apixaban.

Chất gây cảm ứng CYP3A4 và P-gp

Sử dụng đồng thời apixaban với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến AUC và C_{max} trung bình của apixaban giảm lần lượt khoảng 54% và 42%. Sử

dùng đồng thời apixaban với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ apixaban trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều apixaban trong quá trình điều trị đồng thời với các thuốc này, tuy nhiên, ở những bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các chất gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp, nên thận trọng khi sử dụng apixaban để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình, phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân NVAF, dự phòng DVT và PE tái phát. Apixaban không được khuyến cáo để điều trị DVT và PE ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân với các chất gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp vì hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Thuốc kháng đông máu, thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, SSRI/SNRI và NSAIDs

Do tăng nguy cơ xuất huyết, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc kháng đông máu nào khác trừ các trường hợp cụ thể khi chuyển đổi liệu pháp kháng đông máu, sử dụng UFH ở liều cần thiết để duy trì ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm hoặc trong quá trình triệt đốt rung nhĩ qua ống thông.

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

Tương tác dược động học hoặc dược lực học không rõ ràng khi dùng đồng thời apixaban với ASA 325 mg x 1 lần/ngày.

Sử dụng đồng thời apixaban với clopidogrel (75 mg x 1 lần/ngày) hoặc với kết hợp clopidogrel 75 mg và ASA 162 mg x 1 lần/ngày hoặc với prasugrel (60 mg sau đó 10 mg x 1 lần/ngày) trong các nghiên cứu pha I không ghi nhận thời gian xuất huyết kéo dài, hoặc tăng ức chế kết tập tiểu cầu, so với khi sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu không phải apixaban. Các thông số xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) tăng là phù hợp với tác dụng của apixaban khi dùng đơn lẻ.

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

Mặc dù đã ghi nhận các phát hiện trên, nhưng có những bệnh nhân phản ứng dược lực học rõ rệt hơn khi dùng đồng thời thuốc chống kết tập tiểu cầu với apixaban. Cần thận trọng khi sử dụng apixaban cùng với SSRI/SNRI, NSAIDs, ASA và/hoặc thuốc ức chế P2Y₁₂ vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Kinh nghiệm sử dụng đồng thời với thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác (như thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran hoặc sulfapyrazone) hoặc thuốc tiêu sợi huyết còn hạn chế. Vì các thuốc này làm tăng nguy cơ xuất huyết, không khuyến cáo sử dụng đồng thời với apixaban.

Các liệu pháp đồng thời khác

Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời apixaban với atenolol hoặc famotidine. Dùng đồng thời apixaban 10 mg với atenolol 100 mg không ảnh hưởng đến dược động học của apixaban trên lâm sàng. Sau khi sử dụng

hai thuốc đồng thời, AUC và C_{max} trung bình của apixaban thấp hơn 15% và 18% so với khi sử dụng đơn lẻ. Dùng apixaban 10 mg cùng với famotidine 40 mg không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của apixaban.

Tác dụng của apixaban đối với các thuốc khác

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

Ở những nghiên cứu thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh, apixaban không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của digoxin, naproxen hoặc atenolol.

Digoxin

Sử dụng đồng thời apixaban (20 mg x 1 lần/ngày) với digoxin (0,25 mg x 1 lần/ngày), 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

Dùng đồng thời apixaban (10 mg) liều đơn với naproxen (500 mg), một NSAID được sử dụng phổ biến, không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến AUC hoặc C_{max} của naproxen.

Atenolol

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

Than hoạt tính

Sử dụng than hoạt tính làm giảm nồng độ apixaban.

Tương kỵ

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

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Tính an toàn của apixaban được thực hiện trong 4 nghiên cứu lâm sàng pha III gồm hơn 15.000 bệnh nhân: hơn 11.000 bệnh nhân NVAF và hơn 4.000 bệnh nhân VTET, với tổng thời gian dùng thuốc trung bình tương ứng là 1,7 năm và 221 ngày.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là xuất huyết, thâm tím, chảy máu cam và tụ máu.

Nhìn chung, tỷ lệ 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 ở các nghiên cứu NVAF. Trong nghiên cứu so sánh apixaban với warfarin, tỷ lệ chảy máu đường tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH (bao gồm chảy máu đường tiêu hóa trên, đường tiêu hóa dưới và 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.

Nhìn chung, tỷ lệ 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 dược ở các nghiên cứu VTET.

Dưới đây là thống kê các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất, sử dụng các quy ước sau đây: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$) và chưa rõ tần suất.

Hệ cơ quan	Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAf)	Điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa DVT và PE tái phát (VTET)
Máu và hệ lympho		
Thiếu máu	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Thường gặp
Hệ miễn dịch		
Quá mẫn, phù do dị ứng và sốc phản vệ	Ít gặp	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp**
Phù mạch	Chưa rõ tần suất	Chưa rõ tần suất
Thần kinh		
Xuất huyết não*	Chưa rõ tần suất	Chưa rõ tần suất
Mắt		
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Thường gặp	Ít gặp
Mạch		
Xuất huyết, tụ máu	Thường gặp	Ít gặp
Xuất huyết trong ổ bụng	Chưa rõ tần suất	Chưa rõ tần suất
Hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Chảy máu cam	Thường gặp	Thường gặp
Ho ra máu	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết đường hô hấp	Hiếm gặp	Hiếm gặp
Tiêu hóa		
Nôn	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết đường tiêu hóa	Thường gặp	Thường gặp

Xuất huyết do trĩ	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết ở miệng	Ít gặp	Thường gặp
Phân có máu	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết trực tràng, chảy máu nước	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau màng bụng	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
<i>Gan mật</i>		
Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng aspartate aminotransferase, tăng alkaline phosphatase máu, tăng bilirubin máu	Ít gặp	Ít gặp
Tăng gamma-glutamyltransferase	Thường gặp	Thường gặp
Tăng alanine aminotransferase	Ít gặp	Thường gặp
<i>Da và mô dưới da</i>		
Phát ban da	Ít gặp	Thường gặp
Rụng tóc	Ít gặp	Ít gặp
Hồng ban đa dạng	Rất hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Viêm mạch ngoài da	Chưa rõ tần suất	Chưa rõ tần suất
<i>Cơ xương khớp và mô liên kết</i>		
Xuất huyết ở cơ	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
<i>Thận và tiết niệu</i>		
Đái ra máu	Thường gặp	Thường gặp
Bệnh thận liên quan đến thuốc kháng đông	Chưa rõ tần suất	Chưa rõ tần suất
<i>Hệ sinh sản và vú</i>		
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	Ít gặp	Thường gặp
<i>Toàn thân và tại chỗ</i>		
Chảy máu tại vị trí dùng thuốc	Ít gặp	Ít gặp
<i>Xét nghiệm</i>		

Xét nghiệm dương tính máu ẩn	Ít gặp	Ít gặp
<i>Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật</i>		
Thâm tím	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm tụ máu sau phẫu thuật, chảy máu tại vết thương, tụ máu tại vị trí đâm kim lấy máu và xuất huyết tại vị trí đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết tại vết mổ (bao gồm tụ máu ở vết rạch), xuất huyết do phẫu thuật	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết do chấn thương	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 hoặc xuất huyết nhân bào, tiểu não, trong não thất hay dưới màng cứng).

** Không có hiện tượng ngứa lan toả ở CV185057 (phòng ngừa dài hạn biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch).

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Sử dụng apixaban có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết ẩn hoặc nhìn thấy được ở bất kỳ mô hoặc cơ quan nào và dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng sẽ thay đổi tùy theo vị trí và mức độ hoặc phạm vi xuất huyết.

Các biến chứng thứ phát đã biết do chảy máu nghiêm trọng như bệnh thận liên quan đến thuốc kháng đông (ARN) đôi khi được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng thuốc kháng đông sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. ARN liên quan đến các đợt kháng đông quá mức và huyết niệu có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh thận trước đó. Phải xem xét nguy cơ xuất huyết khi đánh giá tình trạng ở bất kỳ bệnh nhân nào sử dụng thuốc kháng đông.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều apixaban có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết cao hơn. Trong trường hợp có biến chứng xuất huyết, phải ngừng điều trị và tìm ra nguyên nhân xuất huyết. Tiến hành điều trị thích hợp như cầm máu phẫu thuật, truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc sử dụng chất đảo ngược hoạt tính kháng yếu tố Xa.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dùng apixaban đường uống ở các đối tượng khỏe mạnh với liều lên đến 50 mg mỗi ngày trong 3 đến 7 ngày (25 mg x 2 lần/ngày trong

7 ngày hoặc 50 mg x 1 lần/ngày trong 3 ngày) không xuất hiện phản ứng bất lợi nào có ý nghĩa lâm sàng.

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

Đối với các trường hợp cần đảo ngược kháng đông do xuất huyết đe dọa tính mạng hoặc không thể kiểm soát được, có thể sử dụng thuốc đảo ngược hoạt tính kháng yếu tố Xa. Cũng có thể xem xét sử dụng phức hợp prothrombin đậm đặc (PCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp. Sự đảo ngược tác dụng dược lực học của apixaban đã được chứng minh bằng những thay đổi trong xét nghiệm tạo thrombin, quan sát rõ khi kết thúc quá trình truyền và đạt giá trị ban đầu trong vòng 4 giờ sau khi bắt đầu truyền PCC yếu tố-4 trong 30 phút ở những đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm PCC yếu tố-4 để cầm máu ở những đối tượng đã dùng apixaban. Hiện tại chưa có kinh nghiệm sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp ở những bệnh nhân dùng apixaban. Sử dụng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp có thể xem xét và điều chỉnh liều dựa trên sự cải thiện của tình trạng chảy máu.

Dựa trên điều kiện sẵn có của cơ sở, cân nhắc tham khảo ý kiến của chuyên gia về đông máu trong trường hợp xuất huyết nghiêm trọng.

Thẩm tách máu làm AUC của apixaban giảm 14% ở những đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), khi uống một liều duy nhất apixaban 5 mg. Do đó, thẩm tách máu không phải là một biện pháp điều trị quá liều apixaban hiệu quả.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống huyết khối, thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa.

Mã ATC: B01AF02

Cơ chế hoạt động

Apixaban là một chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa mạnh, có tính chọn lọc cao và thuận nghịch, dùng đường uống. Apixaban không yêu cầu phải có antithrombin III để có tác dụng chống đông máu. Apixaban ức chế yếu tố Xa tự do hoặc đã liên kết với cục máu đông và hoạt tính của prothrombinase. Apixaban không có tác dụng trực tiếp lên sự kết tập tiểu cầu, nhưng ức chế gián tiếp sự kết tập tiểu cầu do thrombin gây ra. Bằng cách ức chế yếu tố Xa, apixaban ngăn chặn sự hình thành thrombin và phát triển cục máu đông. Các nghiên cứu tiền lâm sàng của apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh hiệu quả chống huyết khối trong việc phòng ngừa huyết khối động mạch và tĩnh mạch ở liều duy trì cầm máu.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lực học của apixaban phản ánh cơ chế hoạt động (ức chế yếu tố Xa). Do ức chế yếu tố Xa, apixaban kéo dài thời gian các xét nghiệm đông máu như thời gian prothrombin (PT), INR và thời gian hoạt hóa thromboplastin từng phần (aPTT). Những thay đổi ghi nhận trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị dự kiến là nhỏ và có mức độ dao động cao. Không khuyến cáo dựa trên những thay đổi này để đánh giá tác dụng

được lực học của apixaban. Trong xét nghiệm định lượng thrombin, apixaban làm giảm hoạt tính thrombin nội sinh, một phép đo sự hình thành thrombin trong huyết tương người. Apixaban cũng thể hiện hoạt tính kháng yếu tố Xa bằng cách giảm hoạt tính của enzym yếu tố Xa trong các bộ kit kháng yếu tố Xa trên thị trường, tuy nhiên kết quả giữa các bộ kit khác nhau. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng chỉ sẵn có cho xét nghiệm định lượng tạo màu Rotachrom Heparin. Hoạt tính kháng yếu tố Xa có mối tương quan tuyến tính trực tiếp chặt chẽ với nồng độ apixaban trong huyết tương, giá trị cực đại đạt tại thời điểm có nồng độ đỉnh trong huyết tương của apixaban. Mối quan hệ giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa gần như tuyến tính trên một khoảng liều rộng của apixaban.

Bảng dưới đây trình bày nồng độ ở trạng thái ổn định và hoạt tính kháng yếu tố Xa được dự đoán với từng chỉ định. Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dùng apixaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống, kết quả cho thấy mức dao động từ đỉnh đến đáy nhỏ hơn 1,7 lần. Bệnh nhân đang dùng apixaban để điều trị DVT và PE hoặc dự phòng DVT và PE tái phát, kết quả cho thấy mức biến thiên từ đỉnh đến đáy nhỏ hơn 2,2 lần.

	C_{max} của apixaban (ng/mL)	C_{min} của apixaban (ng/mL)	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối đa của apixaban (IU/mL)	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối thiểu của apixaban (IU/mL)
Trung vị (phân vị thứ 5, 95)				
<i>Phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống: rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf)</i>				
2,5 mg x 2 lần/ngày*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg x 2 lần/ngày	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) và thuyên tắc phổi (PE), phòng ngừa DVT và PE tái phát (VTEt)</i>				
2,5 mg x 2 lần/ngày	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg x 2 lần/ngày	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg x 2 lần/ngày	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 dựa trên 2 trong 3 tiêu chí giảm liều ở nghiên cứu ARISTOTLE.

Mặc dù, điều trị với apixaban không yêu cầu theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, định lượng hoạt tính kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn có thể có ích trong những trường hợp đặc biệt khi biết được nồng độ apixaban trong máu, hỗ trợ cho các quyết định lâm sàng như quá liều và phẫu thuật cấp cứu.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Apixaban cho thấy được động học tuyến tính với nồng độ thuốc tăng tỷ lệ theo liều dùng với các liều uống lên đến 10 mg. Ở liều ≥ 25 mg, sự hấp thu của apixaban bị hạn chế bởi độ hòa tan và sinh khả dụng giảm. Các thông số về nồng độ của apixaban cho thấy độ biến thiên từ thấp đến trung bình được phản ánh bởi hệ số biến thiên (CV) trong từng đối tượng và giữa các đối tượng lần lượt khoảng 20% và 30%.

Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg được nghiền nhỏ phân tán trong 30 mL nước, nồng độ thuốc trong máu tương tự như khi uống 2 viên nén 5 mg nguyên viên. Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg được nghiền nhỏ với 30 g táo xay nhuyễn, C_{max} và AUC giảm tương ứng là 21% và 16% so với khi uống 2 viên nén 5 mg nguyên viên. Mức giảm nồng độ thuốc trong máu này không có ý nghĩa lâm sàng.

Sau dùng viên nén apixaban 5 mg được nghiền nhỏ phân tán trong 60 mL G5W và đưa qua bằng ống thông mũi – dạ dày, nồng độ thuốc được ghi nhận tương tự như trong các nghiên cứu lâm sàng khác trên đối tượng khỏe mạnh dùng viên nén apixaban 5 mg liều duy nhất. Đặc tính được 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 với các liều apixaban thấp hơn.

Phân bố

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương ở người khoảng 87%. Thể tích phân bố (V_{ss}) xấp xỉ 21 lít.

Chuyển hóa

Sự khử O-methyl và hydroxyl hóa tại gốc 3-oxopiperidinyl là những vị trí chuyển hóa chính. Apixaban được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4/5 và một phần nhỏ qua CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 và 2J2. Apixaban chưa chuyển hóa là thành phần chính liên quan đến hoạt tính trong huyết tương 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).

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, phần lớn được đào thải qua phân. Thải trừ apixaban qua thận chiếm khoảng 27% tổng lượng thanh thải. Thải trừ một phần qua mật và trực tiếp qua ruột cũng được quan sát thấy lần lượt trong các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng.

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

Được động học ở những đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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

Suy thận

Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh của apixaban. Nồng độ trong máu của apixaban tăng tương ứng với mức độ suy giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinin. Ở những bệnh nhân 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 những đối tượng có độ thanh thải creatinin bình thường. Không có bằng chứng cho thấy suy thận ảnh hưởng 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 (ESRD), AUC của apixaban tăng 36% khi dùng liều apixaban 5 mg duy nhất ngay sau khi thẩm tách máu so với đối tượng có chức năng thận bình thường. Thẩm tách máu bắt đầu 2 giờ sau khi dùng liều apixaban 5 mg duy nhất làm giảm 14% AUC của apixaban ở những đối tượng ESRD này, tương ứng với độ thanh thải apixaban khi thẩm tách là 18 mL/phút. Do đó, thẩm tách máu không được xem là một biện pháp hiệu quả để xử lý quá liều apixaban.

Suy gan

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

Giới tính

Nồng độ apixaban trong máu 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 người da trắng, người châu Á và người da đen/người Mỹ gốc Phi. Phân tích dược động học 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

Khi so sánh với những đối tượng có cân nặng từ 65 đến 85 kg, nhóm cân nặng > 120 kg có nồng độ apixaban trong máu thấp hơn khoảng 30% và nhóm 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 một số chỉ tiêu lâm sàng dược lực học (hoạt tính kháng yếu tố Xa, INR, PT, aPTT) đã được đánh giá sau khi dùng nhiều liều khác nhau (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 ghi nhận ở các bệnh nhân phù hợp với các thiết lập đã ghi nhận trên đối tượng khỏe mạnh.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Cơ sở sản xuất:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.