



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx PIXABAN 5

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Pixaban 5)

Thành phần dược chất:

Apixaban 5 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose 102, anhydrous lactose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, hydroxylpropylmethylcellulose 6 cps, polyethylene glycol 6000, lactose monohydrate, titanium dioxide, red iron oxide.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén ovan, bao phim màu hồng, một mặt khum tròn, một mặt khum có khắc SVP, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE: Venous Thromboembolic Events) 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 tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf: Non-valvular Atrial Fibrillation) có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ như trước đó đã bị đột quỵ hoặc thiếu máu não cục bộ tạm thời; 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: Deep Vein Thrombosis), thuyên tắc phổi (PE: Pulmonary Embolism) và phòng ngừa tái phát DVT và PE ở người lớn.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau 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 - 24 giờ sau phẫu thuật.

Lưu ý: Liều 2,5 mg dùng chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp (Pixaban 2,5)

Bác sĩ có thể xem xét các lợi ích tiềm năng của thuốc chống đông máu dùng trước đó 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 giờ này.

- Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng, thời gian điều trị khuyến nghị là 32 - 38 ngày.
- Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối, thời gian điều trị khuyến nghị là 10 - 14 ngày.

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

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

Giảm liều dùng

Liều khuyến nghị là 2,5 mg đường uống, ngày 2 lần ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim và có ít nhất 2 trong những đặc điểm sau: Tuổi ≥ 80 ; cân nặng ≤ 60 kg; hoặc creatinine huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l). Việc điều trị nên được duy trì lâu dài.

Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE

- Điều trị DVT cấp tính và PE:
Liều khuyến nghị là 10 mg đường uống, ngày 2 lần trong 7 ngày đầu tiên, sau đó là 5 mg, ngày 2 lần. Theo các hướng dẫn y khoa hiện hành, thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên dựa trên các yếu tố nguy cơ tạm thời (như mới phẫu thuật, chấn thương, không cử động được).
- Phòng ngừa tái phát DVT và PE:
Liều khuyến nghị là 2,5 mg đường uống, ngày 2 lần và nên được bắt đầu sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị với apixaban liều 5 mg, ngày 2 lần hoặc với các thuốc chống đông máu khác (xem bảng hướng dẫn bên dưới)

	Liều điều trị	Liều tối đa hàng ngày
Điều trị DVT hoặc PE	10 mg ngày 2 lần trong 7 ngày đầu tiên	20 mg
	Sau đó là 5 mg ngày 2 lần	10 mg
Ngừa tái phát DVT và/hoặc PE sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE	2,5 mg ngày 2 lần	5 mg

Thời gian điều trị tùy thuộc vào từng bệnh nhân sau khi đã

đánh giá thận trọng lợi ích điều trị so với nguy cơ chảy máu.

Chuyển đổi

Việc chuyển phương pháp điều trị từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang apixaban (và ngược lại) có thể thực hiện khi sử dụng liều kế tiếp theo lịch điều trị. Không nên dùng đồng thời các thuốc này với nhau.

- Chuyển từ thuốc kháng vitamin K (VKA: Vitamin K Antagonist) sang apixaban:

Khi chuyển từ điều trị bằng thuốc kháng vitamin K sang apixaban, warfarin hoặc các thuốc kháng vitamin K khác nên ngừng sử dụng và bắt đầu dùng apixaban khi chỉ số bình thường hóa quốc tế INR (*International Normalized Ratio*) < 2.

- Chuyển từ apixaban sang thuốc kháng vitamin K:

Khi chuyển từ apixaban sang điều trị bằng VKA, nên tiếp tục dùng apixaban trong ít nhất 2 ngày sau khi bắt đầu dùng VKA. Sau 2 ngày dùng apixaban đồng thời với VKA, nên xác định INR trước khi sử dụng liều apixaban kế tiếp theo lịch uống thuốc. Nên tiếp tục dùng đồng thời 2 thuốc cho đến khi INR ≥ 2 .

Suy thận

Suy thận nhẹ hoặc trung bình: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15 – 29 ml/phút):

- Phòng ngừa VTE trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình; điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE: Apixaban phải được sử dụng thận trọng.
- Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAf: Dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg, ngày 2 lần.

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <15 ml/phút hoặc bệnh nhân trải qua lọc máu, do đó apixaban không được khuyến nghị.

Suy gan

Chống chỉ định dùng apixaban cho bệnh nhân có bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.

- Bệnh nhân suy gan nặng: Apixaban không được khuyến cáo sử dụng.
- Bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình: Không cần điều chỉnh liều và apixaban nên được sử dụng thận trọng.

Những bệnh nhân có enzyme gan alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) tăng > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN: *Upper limit of normal*) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5 \times$ ULN đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, apixaban phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này. Cần tiến hành xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu sử dụng apixaban.

Cân nặng

- Phòng ngừa VTE; điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT, PE: Không cần điều chỉnh liều.
- Bệnh nhân NVAf: Không cần điều chỉnh liều trừ khi đáp ứng tiêu chí giảm liều.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

- Phòng ngừa VTE; điều trị và phòng ngừa tái phát DVT, PE: Không cần điều chỉnh liều.
- Bệnh nhân NVAf: Không cần điều chỉnh liều trừ khi đáp ứng tiêu chí giảm liều.

Bệnh nhân phục hồi nhịp tim

Bệnh nhân NVAf có thể bắt đầu hoặc tiếp tục dùng apixaban khi cần làm thủ thuật phục hồi nhịp tim (*cardioversion*).

Đối với bệnh nhân không điều trị với thuốc chống đông trước đây, nên uống ít nhất 5 liều apixaban 5 mg ngày 2 lần (2,5 mg ngày 2 lần đối với bệnh nhân đáp ứng tiêu chí giảm liều – xem mục *Giảm liều dùng và Suy thận ở trên*) trước khi phục hồi nhịp tim để đảm bảo chống đông máu đầy đủ.

Nếu cần phục hồi nhịp tim trước khi dùng 5 liều apixaban, có thể dùng liều nạp 10 mg sau liều 5 mg, ngày 2 lần. Ở bệnh nhân đáp ứng tiêu chí giảm liều, nên dùng liều nạp 5 mg sau liều 2,5 mg ngày 2 lần. Liều nạp cần được dùng ít nhất 2 giờ trước khi làm thủ thuật phục hồi nhịp tim.

Trước khi phục hồi nhịp tim, cần kiểm tra bệnh nhân có sử dụng apixaban đúng chỉ định hay không. Quyết định điều trị với apixaban và thời gian điều trị nên thực hiện theo hướng dẫn sử dụng thuốc chống đông máu ở bệnh nhân thực hiện phục hồi nhịp tim.

Trẻ em

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

Cách dùng

Dùng đường uống. Uống thuốc cùng với nước, có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền nát viên và hòa vào nước, dextrose 5% trong nước (D5W) hoặc nước ép táo hay trộn với táo xay nhuyễn và dùng ngay qua đường uống. Ngoài ra, có thể nghiền nát viên thuốc, hòa vào 60 ml nước hoặc D5W và cho dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày. Viên Pixaban 5 nghiền nát bền trong nước, trong D5W, nước ép táo và táo xay nhuyễn tối đa 4 giờ.

Quên dùng thuốc

Nếu quên dùng 1 liều thuốc, uống thuốc ngay và sau đó tiếp tục với liều 2 lần/ngày như lịch uống trước đây.

Ngưng dùng thuốc

Không ngưng dùng thuốc mà không có chỉ định của bác sĩ do nguy cơ xuất huyết trầm trọng tăng thêm nếu ngưng dùng thuốc quá sớm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với apixaban hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang xuất huyết đáng kể trên lâm sàng.
- Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết trên lâm sàng.
- Tổn thương hoặc các tình trạng có nguy cơ cao gây xuất huyết như đang hoặc gần đây bị viêm loét đường tiêu hóa, khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, gần đây có tổn thương não hoặc tủy sống, gần đây có phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt, 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 bất thường mạch nội cột sống hoặc nội sọ.
- Dùng đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác, ví dụ: Heparin không phân đoạn (*Unfractionated heparin: UFH*), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), các dẫn xuất của heparin (fondaparinux, ...) thuốc chống đông đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, ...) trừ những trường hợp phải chuyển đổi thuốc chống đông hoặc khi UFH được cho dùng ở liều lượng cần thiết để duy trì ống thông động mạch hoặc tĩnh mạch trung tâm được thông thoáng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Giống như những loại thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng apixaban cần phải được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở những trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao. Nên ngưng dùng apixaban nếu xuất huyết trầm trọng.

Mặc dù trong quá trình điều trị không đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên nồng độ apixaban, nhưng nồng độ apixaban đo bằng định lượng kháng yếu tố Xa (*anti-Factor Xa*) có thể có ích cho việc ra các quyết định lâm sàng trong những trường hợp đặc biệt khi biết được nồng độ apixaban trong máu, ví dụ như quá liều, phẫu thuật khẩn cấp.

Tương tác với các thuốc ảnh hưởng đến cầm máu

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

Dùng đồng thời apixaban với các chất kháng tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (*SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrin (*SNRI: Serotonin Norepinephrine*

Reuptake Inhibitors) hoặc thuốc chống viêm không steroid (*NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*), bao gồm acid acetylsalicylic.

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

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

Trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân bị rung nhĩ, sử dụng đồng thời với aspirin làm tăng nguy cơ gây xuất huyết của apixaban từ 1,8% một năm lên 3,4% một năm và tăng nguy cơ gây 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 không nhiều (2,1%).

Trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân có nguy cơ cao mắc hội chứng hậu mạch vành cấp, kèm theo nhiều bệnh liên quan đến tim hoặc không, được cho dùng aspirin hoặc kết hợp aspirin và clopidogrel, báo cáo cho thấy nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng tăng đáng kể theo Hiệp hội quốc tế về bệnh huyết khối và cầm máu (*ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis*) với apixaban (5,13% một năm) so với giả dược (2,04% một năm).

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

Có ít kinh nghiệm về việc dùng các chất làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính ở bệnh nhân dùng apixaban.

Bệnh nhân dùng van tim nhân tạo

Tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân thay van tim nhân tạo, kèm hoặc không kèm rung nhĩ. Do đó, apixaban không được khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân này.

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

Nên ngừng sử dụng apixaban ít nhất 48 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ gây xuất huyết cao hoặc trung bình. Các phẫu thuật và thủ thuật này bao gồm các biện pháp can thiệp có xác suất gây xuất huyết đáng kể trên lâm sàng không thể loại trừ hoặc không thể chấp nhận.

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

Nếu phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn không thể trì hoãn, cần thận trọng và lưu ý về sự gia tăng nguy cơ xuất huyết. Cần cân nhắc giữa nguy cơ xuất huyết và mức độ

khẩn cấp của biện pháp can thiệp.

Apixaban nên bắt đầu dùng lại sau các thủ thuật xâm lấn và can thiệp phẫu thuật càng sớm càng tốt khi tình trạng lâm sàng cho phép và cầm máu đầy đủ (với phục hồi nhịp tim (*cardioversion*)).

Ngưng thuốc tạm thời

Việc ngưng sử dụng thuốc chống đông máu, bao gồm apixaban, khi đang xuất huyết, phẫu thuật theo chương trình hoặc thủ thuật xâm lấn sẽ làm tăng nguy cơ huyết khối cho bệnh nhân. Cần tránh ngưng dùng thuốc trong quá trình điều trị. Nếu phải tạm ngưng dùng thuốc chống đông máu có apixaban vì bất kỳ lý do nào thì cần bắt đầu điều trị lại càng sớm càng tốt.

Gây tê hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê trực thần kinh não tủy (ngoài màng cứng/tủy sống) hoặc chọc tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân sử dụng thuốc chống huyết khối để dự phòng biến chứng thuyên tắc tĩnh mạch do huyết khối sẽ có nguy cơ bị khối tụ máu ở tủy sống hoặc ngoài màng cứng dẫn tới chứng liệt kéo dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của các biến chứng này tăng lên khi đặt ống dẫn lưu (*catheter*) ngoài màng cứng hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng tới sự đông máu. Ống thông trong màng cứng hoặc nội tủy mạc phải được tháo bỏ ít nhất 5 giờ trước khi dùng liều apixaban đầu tiên. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi bị chấn thương hoặc chọc dò lặp lại tủy sống/ngoài màng cứng.

Cần theo dõi thường xuyên những dấu hiệu và triệu chứng tổn thương thần kinh ở bệnh nhân (như tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng bàng quang và đại tràng). Nếu phát hiện có tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp cho bệnh nhân. Bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi can thiệp vào trực thần kinh não tủy ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông hoặc dự định dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng apixaban với việc đặt ống dẫn lưu ngoài màng cứng hoặc nội tủy mạc. Trong trường hợp có nhu cầu này và dựa trên những đặc điểm dược động học tổng quát của apixaban, cần chờ một khoảng thời gian 20 – 30 giờ (tức là 2 x thời gian bán thải) giữa liều apixaban cuối cùng và thời điểm rút ống dẫn lưu, và bỏ qua ít nhất 1 liều trước khi rút ống dẫn lưu. Có thể cho dùng liều apixaban tiếp theo ít nhất 5 giờ trước khi rút ống dẫn lưu. Giống như tất cả các thuốc chống đông mới, có rất ít kinh nghiệm về gây tê trực não tủy và do đó nên cực kỳ thận trọng khi dùng apixaban để gây tê trực não tủy.

Bệnh nhân thuyên tắc phổi huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc phẫu thuật loại bỏ huyết khối ở phổi

Không nên dùng apixaban thay cho heparin không phân đoạn cho những bệnh nhân thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc cần làm tan huyết khối hoặc phẫu thuật loại huyết khối ở phổi vì tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được xác định trong những trường hợp này.

Bệnh nhân ung thư tiến triển

Hiệu quả và tính an toàn của apixaban trong điều trị và phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi chưa được thiết lập ở bệnh nhân ung thư tiến triển.

Bệnh nhân suy thận

Có ít dữ liệu lâm sàng cho thấy nồng độ apixaban trong huyết tương tăng thêm ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút). Đây là tình trạng có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết.

Để phòng ngừa VTE trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình; điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE, cần 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 tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAf, bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút), bệnh nhân có creatinin huyết thanh ≥ 15 ml/phút (133 micromol/l) kèm theo tuổi ≥ 80 hoặc cân nặng ≤ 60 kg nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày 2 lần.

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 15 ml/phút hoặc bệnh nhân trải qua thẩm tách máu, do đó không khuyến cáo dùng apixaban.

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Ngoài ra, nên thận trọng khi dùng apixaban cùng với aspirin cho bệnh nhân cao tuổi vì nguy cơ xuất huyết có khả năng cao hơn.

Cân nặng

Cân nặng cơ thể thấp (< 60 kg) có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định dùng apixaban cho bệnh nhân có bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.

Không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Bệnh nhân có enzyme gan ALT/AST tăng $> 2 \times$ ULN hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5 \times$ ULN đã được loại ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng, vì vậy nên sử dụng thận trọng apixaban cho nhóm bệnh nhân này. Nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu sử dụng

apixaban.

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

Không dùng apixaban cho bệnh nhân điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và các chất ức chế enzyme protease HIV (ritonavir). Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ apixaban trong máu lên gấp 2 lần hoặc nhiều hơn nếu có thêm các yếu tố làm tăng nồng độ apixaban trong máu (như suy thận nặng).

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

Dùng đồng thời apixaban với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ apixaban trong máu khoảng 50%. Một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân rung nhĩ cho thấy hiệu quả giảm đi và nguy cơ xuất huyết tăng lên khi dùng đồng thời apixaban với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp so với khi dùng apixaban đơn độc.

Bệnh nhân điều trị toàn thân đồng thời với các chất cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp áp dụng các khuyến nghị sau:

- Đề phòng ngừa VTE trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình; phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAF; phòng ngừa tái phát DVT và PE: Nên thận trọng khi sử dụng apixaban.
- Để điều trị DVT và PE: Không nên sử dụng apixaban do tính hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Phẫu thuật gãy xương khớp háng

Apixaban chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân phẫu thuật điều trị gãy xương khớp háng để đánh giá tính hiệu quả và an toàn ở nhóm bệnh nhân này. Do đó, không khuyến cáo sử dụng.

Các chỉ số xét nghiệm

Các xét nghiệm đông máu (như thời gian prothrombin [PT: *Prothrombine Time*], INR và thời gian prothrombinplastin hoạt hóa từng phần [aPPT: *activated Partial Thomboplastin Time*]) có thể bị ảnh hưởng bởi cơ chế hoạt động của apixaban. Những thay đổi quan sát thấy trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị thấp và có độ biến thiên cao.

Tá dược

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

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO

CON BÚ

Phụ nữ có thai

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

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết apixaban và các chất chuyển hóa của apixaban có tiết qua sữa người hay không. Dữ liệu trên động vật cho thấy apixaban được tiết vào sữa. Trong sữa chuột cống, một tỷ lệ cao thuốc trong sữa so với trong huyết tương của chuột mẹ được tìm thấy (C_{max} khoảng 8 và AUC khoảng 30), có thể do thực sự có quá trình vận chuyển thuốc vào sữa. Nguy cơ cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ không thể loại trừ. Nên quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng apixaban.

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

Pixaban 5 không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Chất ức chế CYP3A4 và P-gp

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

Không dùng apixaban cho bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azole (ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole), thuốc kháng protease HIV (ritonavir).

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

Chất gây cảm ứng CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời apixaban với rifampicin, một chất gây

cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp, có thể làm giảm AUC trung bình và C_{max} tương ứng khoảng 54% và 42%. Dùng apixaban cùng với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp khác (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ apixaban trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều apixaban khi dùng cùng với các thuốc này. Tuy nhiên, ở bệnh nhân 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 trong chỉ định phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình, phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAF và phòng ngừa tái phát DVT và PE.

Không dùng apixaban để điều trị DVT và PE cho bệnh nhân điều trị toàn thân với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp vì tính hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Thuốc chống đông máu, chất ức chế kết tập tiểu cầu, SSRI/SNRI và NSAID

Do nguy cơ xuất huyết tăng thêm, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào.

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

Tương tác trên được động học hoặc dược lực học không rõ ràng khi dùng apixaban đồng thời với aspirin 325 mg ngày 1 lần.

Dùng đồng thời apixaban với clopidogrel (75 mg ngày 1 lần) hoặc với clopidogrel 75 mg và aspirin 162 mg (ngày 1 lần) hay với prasugel (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 ức chế kết tập tiểu cầu so với khi dùng một mình thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Việc tăng các chỉ số xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPPT) là phù hợp với tác dụng của apixaban khi dùng đơn lẻ.

Naproxen (500 mg), một chất ức chế P-gp, làm tăng gấp 1,5 lần và 1,6 lần AUC trung bình và C_{max} của apixaban tương ứng. Theo đó, kết quả các xét nghiệm đông máu tăng tương ứng ở apixaban. Không thấy có thay đổi về tác dụng của naproxen lên sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi acid arachidonic trên lâm sàng và không thấy liên quan nào đến việc tăng thời gian chảy máu sau khi dùng phối hợp apixaban và naproxen.

Dù vậy, vẫn có thể có những bệnh nhân có tương tác dược lực rõ ràng hơn khi phối hợp các chất kháng tiểu cầu với apixaban. Nên thận trọng khi dùng đồng thời Pixaban 5 với SSRI/SNRI hoặc NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic) vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết. Đã có báo cáo tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết khi kết hợp cả 3 apixaban, aspirin và clopidogrel trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch

vành cấp.

Không khuyến cáo dùng apixaban đồng thời với các thuốc gây xuất huyết nặng như chất làm tan huyết khối, chất đối kháng thụ thể GP IIb/IIIa, thienopyridine (clopidogrel), dipyridamole, dextran và sulfinpyrazone.

Các thuốc khác

Không thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa về mặt lâm sàng nào được quan sát thấy khi dùng đồng thời apixaban với atenolol hoặc famotidine. Dược động học của apixaban không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời apixaban 10 mg với atenolol 100 mg. Sau khi dùng chung 2 thuốc, AUC trung bình và C_{max} của apixaban thấp hơn 15% và 18% tương ứng so với khi dùng apixaban riêng lẻ. Apixaban 10 mg dùng chung với famotidine 40 mg không ảnh hưởng đến AUC hay C_{max} của apixaban.

Ảnh hưởng của apixaban lên 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 và CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) và 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 định trong huyết tương của bệnh nhân. Apixaban không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ở nồng độ lên tới $20 \mu M$. Do đó, apixaban được cho là sẽ không làm thay đổi độ thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzyme này khi dùng đồng thời. Apixaban không phải là chất ức chế đáng kể P-gp.

Trong nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh như bên dưới, apixaban không làm thay đổi nhiều dược động học của digoxin, naproxen hay atenolol.

Digoxin

Dùng đồng thời apixaban (20 mg ngày 1 lần) 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 qua cơ chất trung gian P-gp.

Naproxen

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

Atenolol

Apixaban liều đơn (10 mg) dùng 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 của apixaban.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

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, hơn 11.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) và hơn 4.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu điều trị biến cố huyết khối tĩnh mạch, với tổng thời gian dùng thuốc trung bình tương ứng là 20 ngày, 1,7 năm và 221 ngày.

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

Trong các nghiên cứu phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, tổng cộng 11% bệnh nhân điều trị bằng apixaban liều 2,5 mg, ngày 2 lần gặp tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ tổng thể của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 10% khi so sánh apixaban với enoxaparin.

Trong các nghiên cứu rung nhĩ không do bệnh van tim, tỷ lệ tổng thể của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 24,3% khi so sánh apixaban với warfarin và 9,6% khi 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.

Tóm tắt các ADR

Các tác dụng không mong muốn được xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất, sử dụng các quy ước sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($> 1/100$ 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 rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Phân loại theo hệ cơ quan	Phòng ngừa 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 tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVA, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ	Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Thiếu máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch			
Phản ứng quá mẫn, phù do dị ứng và	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp

Phân loại theo hệ cơ quan	Phòng ngừa 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 tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVA, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ	Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE
sốc phản vệ			
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh			
Xuất huyết não ⁺	-	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn thị giác			
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn mạch máu			
Xuất huyết, tụ máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp do thủ thuật)	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
Xuất huyết ổ bụng	-	Ít gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			
Chảy máu cam	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Ho ra máu	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết đường hô hấp	-	Hiếm gặp	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa			
Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết tiêu hóa	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết do trĩ	-	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết ở miệng	-	Ít gặp	Thường gặp
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	-	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn gan mật			
Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng AST, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng bilirubin huyết	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Tăng gamma-glutamyltransferase	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng ALT	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da			
Phát ban da	-	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn thân và tiết niệu			
Tiểu ra máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp

Phân loại theo hệ cơ quan	Phòng ngừa 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 tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAF, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ	Điều trị DVT, PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE
Rối loạn sinh sản và vú			
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	-	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn toàn thân và tại chỗ			
Chảy máu nơi dùng thuốc	-	Ít gặp	Ít gặp
Xét nghiệm			
Xét nghiệm máu ăn dương tính	-	Ít gặp	Ít gặp
Tổn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật			
Vết bầm tím	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau khi làm thủ thuật (bao gồm tụ máu sau thủ thuật, chảy máu vết thương, tụ máu nơi châm kim lấy máu và xuất huyết nơi đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết ở vết rạch mổ (bao gồm tụ máu ở vết rạch mổ), xuất huyết do phẫu thuật	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết do chấn thương	-	Ít gặp	Ít gặp

(+): Xuất huyết não bao gồm các xuất huyết nội sọ hoặc nội tủy mạc (ví dụ xuất huyết hạch hạt nhân putamen, xuất huyết tiểu não, xuất huyết não thất hoặc dưới màng cứng, hoặc xuất huyết do đột quỵ).

Dùng apixaban có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết ăn hoặc xuất huyết nhìn thấy được từ bất kỳ mô hay cơ quan, mà có thể dẫn tình trạng thiếu máu sau xuất huyết. Dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng khác nhau tùy vào vị trí và mức độ hoặc quy mô xuất huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và báo ngay với bác sĩ.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Apixaban không có thuốc giải độc đặc hiệu. Dùng quá liều apixaban có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết cao hơn. Trong trường hợp bị biến chứng xuất huyết, phải ngưng điều trị và điều tra nguyên nhân gây xuất huyết. Tiến hành các biện pháp điều trị thích hợp, ví dụ, cầm máu trong phẫu thuật hay truyền huyết tương tươi đông lạnh.

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

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

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 (PCC: *Prothrombin complex concentrate*) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp. Sự đảo ngược các tác dụng dược lực của apixaban, thể hiện bởi các thay đổi trong xét nghiệm định lượng prothrombin sản sinh, được thấy rõ ở cuối quá trình truyền và đạt giá trị chuẩn trong vòng 4 giờ sau khi bắt đầu 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 sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp trên những bệnh nhân dùng apixaban. Nên xem xét xác định lại liều cho yếu tố VIIa tái tổ hợp và điều chỉnh liều phù hợp với sự cải thiện tình trạng xuất huyết của bệnh nhân.

Cần tham khảo ý kiến của chuyên gia về đông máu trong trường hợp xuất huyết nghiêm trọng.

Thẩm tách máu làm giảm 14% AUC của apixaban ở các đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối khi uống liều đơn apixaban 5 mg. Do đó, thẩm tách máu không chắc là biện pháp hiệu quả cho điều trị quá liều apixaban.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất chống đông máu, chất ức chế trực tiếp yếu tố Xa

Mã ATC: B01AF02

Cơ chế tác dụng

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

cứu tiền lâm sàng của apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh apixaban chống đông máu hiệu quả trong ngăn ngừa huyết khối ở động mạch và tĩnh mạch ở những liều có tác dụng duy trì sự cầm máu.

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 uống. Dùng chung với thức ăn không ảnh hưởng tới AUC hay C_{max} của apixaban ở liều 10 mg. Apixaban có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Apixaban có dược động học tuyến tính, với nồng độ thuốc tăng tỷ lệ thuận với liều cho các liều lên đến 10 mg. Ở liều ≥ 25 mg, sự hấp thu của apixaban bị hạn chế bởi độ hòa tan nên sinh khả dụng bị giảm. 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 (CV: *Coefficients of variation*) trong từng đối tượng và giữa các đối tượng lần lượt là ~20% và ~30%.

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

Sau khi uống một viên nén apixaban 5 mg nghiền nát phân tán trong 60 ml D5W và đưa vào dạ dày qua ống thông mũi dạ dày, nồng độ thuốc trong máu tương tự như nồng độ thuốc trong máu trong các thử nghiệm lâm sàng khác trên các đối tượng khỏe mạnh uống một liều đơn viên nén apixaban 5 mg.

Với đặc điểm dược động học có thể dự đoán và tỷ lệ với liều của apixaban, kết quả sinh khả dụng từ các nghiên cứu 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 khoảng 21 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Apixaban được thải trừ qua nhiều con đường. Ở liều apixaban dùng cho người, khoảng 25% được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa, chủ yếu là thải trừ qua phân. Lượng thải trừ qua thận chiếm khoảng 27% độ thanh thải toàn phần. Thải trừ thêm qua mật và trực tiếp qua ruột cũng được quan sát thấy lần lượt trong các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng.

Độ thanh thải toàn phần của apixaban khoảng 3,3 lít/giờ và thời gian bán thải khoảng 12 giờ.

Sự khử nhóm O-methyl và hydroxyl hóa tại nhóm 3-oxopiperidin 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 dưới dạng không đổi là thành phần chính liên quan đến thuốc 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: *Breast Cancer Resistance protein*).

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

Ở những người bị suy thận giai đoạn cuối (ESRD: *End Stage Renal Disease*), khi dùng liều đơn apixaban 5 mg ngay sau khi thẩm tách máu, AUC của apixaban tăng 36% so với AUC của người có chức năng thận bình thường. Thẩm tách máu, bắt đầu 2 giờ sau khi dùng liều đơn apixaban 5 mg làm giảm AUC của apixaban 14% ở những bệnh nhân này, tương ứng với độ thanh thải qua thẩm tách của apixaban là 18 ml/phút. Do đó, thẩm tách máu không chắc là cách hiệu quả để điều trị quá liều apixaban.

Suy gan

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

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 C_{max} không chênh lệch.

Giới tính

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

Chủng tộc

Kết quả 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 Châu Phi. Phân tích dược động học theo quần thể trên các nhóm đối tượng bệnh nhân dùng apixaban nhìn chung là nhất quán với các kết quả của nghiên cứu Pha I.

Cân nặng

Khi so sánh những người có cân nặng từ 65 – 68 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%.

Tương quan dược động học/dược lực học

Mối tương quan dược động học/dược lực học (PK/PD: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic) giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và nhiều tiêu chí đánh giá dược lực học (hoạt tính kháng yếu tố Xa, INR, PT, aPPT) đã được đánh giá sau khi dùng phạm vi liều rộng (0,5 mg – 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.



QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(**SaVipharma J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-143-144

Fax: (84.28) 37700145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 5 tháng 7 năm 2013

KT TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN) *mlu*



THANH BÌNH