



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Rx Viên nén APXANDO 5

Apixaban.....5 mg

Khuyến cáo:

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Để xa tầm tay trẻ em
- Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần dược chất:

Apixaban..... 5 mg

- Thành phần tá dược: Lactose anhydrous, Natri lauryl sulfat, Natri Croscarmellose, Magnesi stearat
..... vừa đủ 1 viên.

2. DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén dài, màu trắng ngà đến vàng nhạt, cạnh và thành viên lảnh lặn

3. CHỈ ĐỊNH

- Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), với một hay nhiều yếu tố nguy cơ như xảy ra cơn đột quỵ trước đó hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), bệnh nhân ≥ 75 tuổi, cao huyết áp, đái tháo đường, suy tim (NYHA Class $\geq$ II)
- Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối.
- Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (Deep Vein Thrombosis - DVT)
- Điều trị thuyên tắc phổi (Pulmonary Embolism - PE).
- Giảm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc phổi (PE) tái phát sau khi điều trị ban đầu.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

- Cách dùng:

Dùng bằng đường uống

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

Với bệnh nhân không thể nuốt cả viên nén, có thể nghiền nát và khuấy vào nước, 5% dextrose hoặc trộn với nước táo xay nhuyễn và dùng ngay qua đường uống

- Liều dùng:

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

Liều khuyến nghị là 5 mg (1 viên) x 2 lần/ngày.

Liều khuyến nghị là 2,5 mg (nửa viên) x 2 lần / ngày ở những bệnh nhân có ít nhất hai trong số các đặc điểm sau:

- Bệnh nhân trên 80 tuổi,
- Cân nặng ≤ 60 kg
- Creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL

Liệu pháp nên được tiếp tục lâu dài.

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

Liều khuyến nghị điều trị cấp tính huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và thuyên tắc mạch (PE) là 10mg (2 viên) x 2 lần/ngày trong 7 ngày và liều tiếp theo là 5mg (1 viên) x 2 lần/ngày. Điều trị ít nhất 3 tháng theo hướng dẫn của y tế và nên dựa vào các yếu tố nguy cơ như (phẫu thuật gần đây, chấn thương, bất động).

Phòng ngừa tái phát DVT và PE với liều khuyến nghị là 2,5mg (nửa viên) x 2 lần/ngày sau khi hoàn thành 6 tháng với liều điều trị.

Bảng 1: Liều khuyến nghị

	Liều dùng thuốc	Liều tối đa trong ngày
Điều trị DVT và PE	10 mg (2 viên) x 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu tiên	20 mg
	Sau đó là 5mg (1 viên) x 2 lần/ngày	10 mg
Phòng ngừa tái phát DVT hoặc PE sau khi hoàn tất 6 tháng với liều điều trị	2,5 mg (nửa viên) x 2 lần/ngày	5mg

Người già

VTEp và VTET – không cần điều chỉnh liều

NVAF – không cần điều chỉnh liều, trừ khi đáp ứng tiêu chí giảm liều.

Suy thận

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng, điều trị DVT hoặc điều trị PE và ngăn ngừa tái phát DVT và PE, không cần điều chỉnh liều.

Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ (NVAF), creatinin huyết tương $\geq 1,5$ mg/dL, ≥ 80 tuổi hoặc cân nặng ≤ 60 kg giảm liều là cần thiết (xem phần chỉ định bên trên).

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút):

- APXANDO được sử dụng một cách thận trọng trong phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng.
- Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ (NVAF) nên sử dụng liều thấp hơn là 2,5mg x 2 lần/ngày.

Không có dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút hoặc bệnh nhân đang lọc máu. Do đó apixaban không được khuyến khích sử dụng.

Suy gan

Apixaban được chống chỉ định với bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và liên quan đến chảy máu.

Không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nặng.

Sử dụng thận trọng với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child Pugh A hoặc B). Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Với bệnh nhân có men gan tăng, ALT/AST > 2 x ULN hoặc tổng số bilirubin $\geq$ 1,5 x ULN đã được loại trừ trong nghiên cứu lâm sàng.

Nên sử dụng APXANDO một cách thận trọng và thực hiện xét nghiệm chức năng gan trước khi sử dụng thuốc.

Cân nặng cơ thể

VTEp và VTEt – không cần điều chỉnh liều

NVAF – không cần điều chỉnh liều, trừ khi đáp ứng tiêu chí giảm liều.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều

Bệnh nhân được cắt đứt bằng ống thông trong bệnh (NVAF)

Có thể tiếp tục sử dụng APXANDO

Bệnh nhân đang điều trị loạn nhịp trong bệnh (NVAF)

Có thể tiếp tục sử dụng APXANDO

Đối với bệnh nhân trước đó không sử dụng thuốc chống đông, loại trừ huyết khối bằng các phẫu thuật can thiệp, trước khi dùng thuốc điều trị nên được xem xét phù hợp với các hướng dẫn đã được thiết lập

Với bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng APXANDO, nên dùng 5mg x 2 lần/ngày ít nhất 2,5 ngày trước khi điều trị loạn nhịp để đảm bảo rằng đủ kháng đông.

Nếu cần điều trị giảm nhịp tim trước khi dùng APXANDO thì nên sử dụng liều nạp 10mg (2 viên), tiếp theo là 5mg (1 viên) x 2 lần/ ngày. Sau đó giảm liều nạp là 5mg, tiếp theo là 2,5mg (mình viên) x 2 lần/ ngày trước khi điều trị loạn nhịp tim.

Đối với tất cả các bệnh nhân đang điều trị bằng phương pháp giảm nhịp tim, cần xác nhận phương pháp trước khi sử dụng APXANDO. Các quyết định về việc bắt đầu và thời gian điều trị phải tuân theo các nguyên tắc được khuyến cáo về điều trị chống đông máu ở bệnh nhân đang điều trị bằng phương pháp tim mạch.

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

Có ít kinh nghiệm với apixaban về liều khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân NVAF khi sử dụng phối hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân ACS hoặc PCI

Trẻ em

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

Quên dùng thuốc

- Nếu quên dùng 1 liều thuốc, bệnh nhân cần uống APXANDO ngay và sau đó tiếp tục dùng 2 lần như trước đó. Không cần uống gấp đôi liều đã quên.

Chuyển đổi:

Chuyển điều trị từ thuốc chống đông máu đường tiêm sang apixaban (và ngược lại) có thể được thực hiện theo hướng dẫn. Nhưng các sản phẩm thuốc này không nên dùng đồng thời.

Chuyển đổi từ chất đối kháng vitamin K (VKA) sang Apixaban

Khi chuyển bệnh nhân điều trị từ chất đối kháng vitamin K (VKA) sang api, warfarin hay VKA khác nên được ngừng điều trị và bắt đầu cho sử dụng APXANDO khi chỉ số INR là < 2

Chuyển đổi từ Apixaban sang VKA

Apixaban nên được tiếp tục dùng chung với VKA ít nhất 2 ngày. Theo dõi chỉ số INR đến khi ≥ 2 thì uống liều VKA đơn với lịch trình tiếp theo.

5. ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

❖ Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi càng cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết

Ngoài ra, việc dùng chung apixaban với ASA ở bệnh nhân cao tuổi nên được sử dụng thận trọng vì có nguy cơ chảy máu cao hơn.

❖ Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng apixaban ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hay gián tiếp ảnh hưởng đối với độc tính sinh sản. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt hơn là nên tránh sử dụng apixaban trong thời kì mang thai.

❖ Cho con bú

Chưa biết liệu apixaban hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh apixaban bài tiết qua sữa.

Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ đang bú, nên cân nhắc giữa lợi ích và rủi ro. Không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị

❖ Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu bổ sung trên động vật đã cho thấy apixaban không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

❖ Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

❖ Suy thận

Dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng nồng độ apixaban trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) việc này dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng, điều trị DVT hoặc điều trị PE và ngăn ngừa tái phát DVT và PE, không cần điều chỉnh liều.

Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ (NVA), creatinin huyết tương $\geq 1,5$ mg/dL, ≥ 80 tuổi hoặc cân nặng ≤ 60 kg giảm liều là cần thiết (xem phần chỉ định bên trên).

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) hoặc đang lọc máu không được khuyến khích

❖ Suy gan

Không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nặng

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh class A hoặc B)

Với bệnh nhân có men gan tăng, ALT/AST $> 2 \times$ ULN hoặc tổng số bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN đã được loại trừ trong nghiên cứu lâm sàng.

Nên sử dụng apixaban một cách thận trọng và thực hiện xét nghiệm chức năng gan trước khi sử dụng thuốc.

❖ **Bệnh nhân ung thư đang tiến triển**

Bệnh nhân ung thư đang tiến triển có nguy cơ cao bị cả huyết khối tĩnh mạch lẫn chảy máu. Khi apixaban được xem xét để điều trị DVT hoặc PE ở bệnh nhân ung thư, cần đánh giá cẩn thận về lợi ích so với rủi ro được thực hiện.

❖ **Bệnh nhân PE không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần tiêu huyết khối hoặc cắt phổi**

Apixaban không được khuyến cáo thay thế cho heparin ở bệnh nhân thuyên tắc phổi. Huyết động không ổn định hoặc cần tiêu huyết hay cắt phổi. Vì tính an toàn và hiệu quả của apixaban chưa được thiết lập trong những tình huống lâm sàng này.

❖ **Trọng lượng cơ thể**

Trọng lượng cơ thể thấp < 60kg tăng nguy cơ xuất huyết

❖ **Bệnh nhân có van tim giả**

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

❖ **Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid**

Thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC), bao gồm apixaban, không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid ba dương tính (APS). Đối với bệnh nhân có APS (đặc biệt là những người dương tính với ba lần: dương tính với thuốc chống đông máu lupus, kháng ardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị với DOAC có liên quan đến việc tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với liệu pháp đối kháng vitamin K.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với apixaban hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc
- Chảy máu đáng kể về mặt lâm sàng
- Bệnh gan liên quan đến đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng
- Tổn thương hoặc có yếu tố nguy cơ liên quan đến chảy máu như loét đường tiêu hóa, khối u ác tính có nguy cơ chảy máu, chấn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não hoặc mắt, xuất huyết nội sọ, nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản, dị dạng phình động mạch hoặc bất thường chảy máu nội tủy.
- Điều trị đồng thời với bất kỳ tác nhân chống đông máu nào khác như heparin, enoxaparin, dalteparin... ngoại trừ những trường hợp cụ thể của việc chuyển đổi liệu pháp chống đông máu đã được đề cập.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

7.1 Nguy cơ xuất huyết

Cũng giống như các thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng apixaban phải được theo dõi cẩn thận để theo dõi dấu hiệu chảy máu. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngưng sử dụng thuốc khi tình trạng xuất huyết xảy ra.

Mặc dù sử dụng apixaban không yêu cầu theo dõi thường xuyên nhưng xét nghiệm Xa có thể hữu ích trong các tình huống đặc biệt trong chỉ định lâm sàng.

Apixaban có tác dụng đảo ngược hoạt động yếu tố Xa.

7.2 Tương tác với các loại thuốc chống đông khác

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

Sử dụng đồng thời apixaban với thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ chảy máu.

Cần trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) hoặc serotonin, thuốc ức chế tái hấp thu norepinephrine (SNRI) hoặc các sản phẩm thuốc chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm acid acetylsalicylic.

Sau phẫu thuật, các chất chống kết tập tiểu cầu khác không được khuyến cáo dùng đồng thời với apixaban

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ và các tình trạng cần điều trị kháng tiểu cầu đơn hoặc kép, cần đánh giá cẩn thận về lợi ích tiềm năng chống lại những rủi ro tiềm tàng nên được thực hiện trước khi kết hợp liệu pháp này với apixaban.

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân rung nhĩ, sử dụng đồng thời ASA làm tăng nguy cơ chảy máu nặng khi dùng apixaban từ 1,8% mỗi năm lên 3,4% mỗi năm và tăng nguy cơ chảy máu khi dùng warfarin từ 2,7% mỗi năm lên 4,6% mỗi năm. Ở trong nghiên cứu lâm sàng này, có giới hạn (2,1%) sử dụng đồng thời liệu pháp kháng tiểu cầu kép.

Một nghiên cứu lâm sàng thu được bệnh nhân rung nhĩ với ACS / PCI và thời gian điều trị theo kế hoạch với chất ức chế P2Y12, có hoặc không có ASA và thuốc chống đông máu đường uống trong 6 tháng. Sử dụng đồng thời với ASA làm tăng nguy cơ ISTH nặng hoặc CRNM ở những đối tượng điều trị apixaban từ 16,4% mỗi năm lên 33,1% mỗi năm

Những bệnh nhân sau hội chứng mạch vành không rung nhĩ kèm các bệnh tim, những người đã nhận ASA hoặc kết hợp ASA và clopidogrel một tỷ lệ đáng kể tăng nguy cơ chảy máu do ISTH được báo cáo đối với apixaban (5,13% mỗi năm) so với giả dược (2,04%) mỗi năm.

7.3 Phẫu thuật và các thủ tục xâm lấn

APXANDO cần được ngưng sử dụng ít nhất 48 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn có nguy cơ gây xuất huyết cao.

APXANDO cần được ngưng sử dụng ít nhất 24 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn có nguy cơ gây xuất huyết thấp. Các phẫu thuật hoặc thủ thuật đó bao gồm cả 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.

APXANDO cần được bắt đầu dùng lại sau khi phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn khác càng sớm càng tốt miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu được thích đáng

Đối với những bệnh nhân đang cắt đốt qua ống thông để điều trị rung nhĩ, không cần phải gián đoạn dùng thuốc

7.4 Ngưng thuốc tạm thời

Ngưng sử dụng thuốc chống đông máu bao gồm apixaban đối với các trường hợp chảy máu tích cực, phẫu thuật tự chọn hoặc thủ thuật xâm lấn bệnh nhân tăng nguy cơ huyết khối. Nên tránh những đợt điều trị chậm trễ và nếu chống đông máu bằng apixaban phải tạm thời ngừng thuốc với bất kỳ lý do gì, nên bắt đầu lại liệu pháp càng sớm càng tốt

7.5 Gây tê hoặc chọc dò tủy sống ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê thần kinh (gây tê tùy sống ngoài màng cứng hoặc chọc dò tùy sống ngoài màng cứng), bệnh nhân được điều trị bằng chất chống đông máu để phòng ngừa biến chứng tắc mạch do huyết khối có nguy cơ bị khối tụ máu ngoài màng cứng hoặc tùy 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 ống dẫn lưu ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc dùng đồng thời với các thuốc khác có ảnh hưởng đến quá trình đông máu. Ống thông trong màng cứng hoặc trong nội tủy mạc phải được tháo bỏ ít nhất 24 giờ sau khi dùng liều Apxando cuối cùng. Liều nên dùng Apxando tiếp theo sau khi tháo ống thông ít nhất 5 giờ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương hoặc nhiều lần chọc dò ngoài màng cứng hoặc cột sống.

Theo dõi bệnh nhân thường xuyên về các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm thần kinh (ví dụ, tê hoặc yếu chân, hoặc rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu tổn thương thần kinh được ghi nhận, chẩn đoán và điều trị khẩn cấp là cần thiết. Trước khi can thiệp thần kinh, bác sĩ nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân kháng đông hoặc bệnh nhân được điều trị dự phòng huyết khối chống đông.

7.6 Bệnh nhân phẫu thuật gãy xương hông

Chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật gãy xương hông để đánh giá hiệu quả và an toàn ở những bệnh nhân này. Do đó, không được khuyến cáo trong trường hợp này.

7.7 Thông tin về tá dược

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

7.8 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc

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

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Độc tính an toàn

Tính an toàn của apixaban đã được điều tra trong 7 nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III bao gồm hơn 21.000 bệnh nhân, hơn 5.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu VTEp, hơn 11.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu NVAF và hơn 4.000 bệnh nhân trong nghiên cứu về điều trị VTE cho tổng thời gian phơi nhiễm trung bình lần lượt là 20 ngày, 1,7 năm và 221 ngày.

Các phản ứng phụ thường gặp là xuất huyết, chảy máu, chảy máu cam và tụ máu.

Trong các nghiên cứu về VTEp, tổng cộng 11% bệnh nhân được điều trị bằng apixaban 2,5 mg x 2 lần/ngày gặp phản ứng phụ liên quan đến chảy máu với apixaban và enoxaparin là 10%.

Trong các nghiên cứu NVAF, tỷ lệ chung của các phản ứng có hại liên quan đến chảy máu với apixaban với warfarin là 24,3%. Nghiên cứu apixaban với acetylsalicylic acid là 9,6%.

Trong nghiên cứu apixaban với warfarin tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa chính đo ISTH (bao gồm GI trên, GI dưới và chảy máu trực tràng) với apixaban là 0,76% /năm. Tỷ lệ chảy máu nội nhãn lớn đo ISTH với apixaban là 0,18% / năm.

Trong nghiên cứu về VTEt, tỷ lệ chung của các phản ứng có hại liên quan đến chảy máu với apixaban và enoxaparin là 15,6% và apixaban với giả dược là 13,3%.

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi bên dưới được quy ước:

- Rất phổ biến ($\geq 1/10$)

- Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
- Không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)
- Hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)
- Rất hiếm ($< 1/10.000$)
- Không có dữ liệu

Bảng 2: Các phản ứng phụ

Cơ quan hệ thống	VTEp	NVAF	VTEt
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu			
Thiếu máu	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Giảm tiểu cầu	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn hệ thống miễn dịch			
Quá mẫn, dị ứng phù, sốc phản vệ	Hiếm	Không phổ biến	Không phổ biến
Ngứa	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Phù mạch	Không có dữ liệu	Không có dữ liệu	Không có dữ liệu
Rối loạn hệ thần kinh			
Xuất huyết não	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Hiếm
Xuất huyết mắt (bao gồm kết mạc)	Hiếm	Phổ biến	Không phổ biến
Rối loạn mạch máu			
Xuất huyết, tụ máu	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Hạ huyết áp	Không phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến
Xuất huyết trong ổ bụng	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Không có dữ liệu
Cơ quan hệ thống	VTEp	NVAF	VTEt
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất			
Chảy máu cam	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Ho ra máu	Hiếm	Không phổ biến	Không phổ biến
Xuất huyết đường hô hấp	Không có dữ liệu	Hiếm	Hiếm
Cơ quan hệ thống	VTEp	NVAF	VTEt

Rối loạn tiêu hóa			
Buồn nôn	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Xuất huyết đường tiêu hóa	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Xuất huyết do trĩ	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Không phổ biến
Xuất huyết miệng	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Phổ biến
Xuất huyết trực tràng	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Chảy máu lợi	Hiếm	Phổ biến	Phổ biến
Xuất huyết sau phúc mạc	Không có dữ liệu	Hiếm	Không có dữ liệu
Rối loạn gan mật			
Chức năng gan bất thường, AST tăng, kiểm máu phosphatase tăng, bilirubin máu tăng	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Gamma-glutamyltransferase tăng	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Alanine aminotransferase tăng	Không phổ biến	Không phổ biến	Phổ biến
Rối loạn da và mô dưới da			
Phát ban da	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Phổ biến
Rụng tóc	Hiếm	Không phổ biến	Không phổ biến
Hồng ban đa dạng	Không có dữ liệu	Rất hiếm	Không có dữ liệu
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Xuất huyết cơ	Hiếm	Hiếm	Không phổ biến
Rối loạn thận và tiết niệu			
Tiểu máu	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Cơ quan hệ thống	VTEp	NVAF	VTEt

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú			
Xuất huyết âm đạo bất thường, băng huyết	Không phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Các rối loạn chung			
Xuất huyết	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Không phổ biến
Chấn thương, ngộ độc			
Truyền nhiễm	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến
Băng huyết sau các thủ thuật (tụ máu vết thương, xuất huyết vết thương, xuất huyết tại chỗ)	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến
Băng huyết do chấn thương	Không có dữ liệu	Không phổ biến	Không phổ biến

Thuật ngữ “xuất huyết não” bao gồm tất cả các trường hợp xuất huyết nội sọ hoặc nội tủy (tức là đột quỵ xuất huyết hoặc tiểu não hoặc dưới màng cứng)

Việc sử dụng apixaban có thể tăng nguy cơ chảy máu ầm hoặc chảy máu quá mức bất kỳ ở mô hoặc cơ quan nào, có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Các dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng sẽ khác nhau tùy cơ địa và mức độ.

9. QUÁ LIỀU

Sử dụng quá liều apixaban có thể làm tăng rủi ro chảy máu. Trong trường hợp có biến chứng xuất huyết phải ngưng thuốc và điều tra nguồn chảy máu. Bắt đầu xử lý ví dụ như phẫu thuật cầm máu, truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc sử dụng một chất đảo ngược đối với các chất ức chế yếu tố Xa nên được xem xét.

Trong nghiên cứu lâm sàng apixaban dùng đường uống ở người khỏe mạnh với liều lên đến 50mg mỗi ngày trong từ 3-7 ngày hay 25mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày không có phản ứng phụ liên quan về mặt lâm sàng.

Ở những người khỏe mạnh, sử dụng than hoạt tính 2-6 giờ sau khi uống một liều apixaban 20mg sẽ giảm AUC lần lượt là 50% và 27% không có tác động đến C_{max}. Thời gian bán hủy trung bình cũng giảm từ 13,4 giờ xuống 5,3 giờ và 4,9 giờ khi sử dụng than hoạt tính từ 2-6 giờ. Do đó, sử dụng than hoạt tính có thể hữu ích trong việc điều trị quá liều apixaban hoặc vô tình nuốt phải.

Đối với các tình huống cần đảo ngược kháng đông do chảy máu không kiểm soát được hoặc đe dọa tính mạng cần đảo ngược tác nhân ức chế Xa. Quản lý chất ức chế phức hợp prothrombin (PCC) hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp cũng có thể xem xét.

Ảnh hưởng của PCC 4 yếu tố lên được lực học của apixaban đã được nghiên cứu ở những đối tượng khỏe mạnh. Sau khi dùng liều apixaban đến trạng thái ổn định, điện thể thrombin nội sinh (ETP) trở lại mức trước apixaban 4 giờ sau khi bắt đầu truyền PCC 30 phút. Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng để ngăn chặn chảy máu khi sử dụng các sản phẩm PCC 4 yếu tố ở những người đã được điều trị apixaban. Định lượng lại yếu tố tái tổ hợp VIIa có thể được cân nhắc tùy thuộc vào tình trạng và mức độ chảy máu.

Cần có sự tư vấn của chuyên gia trong trường hợp chảy máu nhiều.

Thẩm tách máu làm giảm AUC của apixaban xuống 14% ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) khi dùng một liều duy nhất của apixaban 5mg (2 viên) bằng đường uống. Do đó, chạy thận nhân tạo có thể là một phương pháp hiệu quả để xử trí quá liều apixaban.

10. DƯỢC LỰC HỌC

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

ATC: B01AF02

Apixaban là một chất ức chế mạnh, đường uống, có tính chất đảo ngược và có tính chọn lọc cao đối với yếu tố Xa. Nó không yêu cầu antithrombin III cho hoạt động chống huyết khối. Apixaban ức chế hoạt động của yếu tố Xa tự do liên kết với cục máu đông và prothrombinase. Apixaban không có tác dụng trực tiếp lên sự kết tập tiểu cầu nhưng gián tiếp ức chế sự kết tập tiểu cầu do thrombin gây ra thông qua ức chế yếu tố Xa, apixaban ngăn cản tạo thrombin, ngăn cản sự phát triển huyết khối. Các nghiên cứu tiền lâm sàng về apixaban trên các mô hình động vật đã chứng minh tính hiệu quả chống huyết khối trong việc ngăn ngừa huyết khối động mạch và tĩnh mạch.

Tác dụng dược lý

Ức chế FXa, apixaban kéo dài các xét nghiệm đông máu như thời gian prothrombin (PT), INR và thời gian thromboplastin một phần được kích hoạt (aPTT). Tuy nhiên, những thay đổi trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị là nhỏ, có mức độ thay đổi cao và không hữu ích trong việc theo dõi tác dụng chống đông máu của apixaban.

Apixaban cũng thể hiện hoạt tính chống Fxa bằng cách giám hoạt tính của enzym Factor Xa. Xét nghiệm Rotachrom Heparin, hoạt động chống Fxa thể hiện mối quan hệ tuyến tính chặt chẽ trực tiếp với apixaban.

Bảng dưới đây cho thấy mức độ ảnh hưởng ở trạng thái ổn định được dự đoán và hoạt động chống yếu tố Xa. Ở những bệnh nhân rung nhĩ không do van tim dùng apixaban để ngăn ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch, kết quả cho thấy mức dao động từ đỉnh đến đáy thấp hơn 1,7 lần. Ở bệnh nhân dùng apixaban để điều trị DVT và PE hoặc phòng ngừa DVT và PE tái phát, kết quả chứng minh sự dao động ít hơn 2,2 lần ở mức từ đỉnh đến đáy.

Bảng 3: Dự đoán phơi nhiễm của apixaban và hoạt động chống yếu tố Xa

	Apix Cmax (ng/mL)	Apix Cmin (ng/mL)	Apix. Factor activity (IU/mL)	Anti- Xa max	Apix. Factor activity (IU/mL)	Anti- Xa min
Trung bình (5th, 95th %)						
<i>Ngăn ngừa đột quỵ và tắc mạch 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]	

Apix Cmax (ng/mL)	Apix Cmin (ng/mL)	Apix. Factor activity (IU/mL)	Anti- Xa max	Apix. Factor activity (IU/mL)	Anti- Xa min	Apix Cmax (ng/mL)
<i>Điều trị DVT, PE và ngăn ngừa tái phát DVT, PE</i>						
2,5 x 2 lần/ngày	67 [30, 153]	32 [11,90]		1,0 [0,46, 2,5]		0,49 [0,17, 1,4]
5mg x 2 lần/ngày	132 [59, 302]	63 [22, 177]		2,1 [0,91, 5,2]		1,0 [0,33, 2,9]
10mg x 2 lần/ngày	251 [111, 572]	120 [41, 335]		4,2 [1,8, 10,8]		1,9 [0,64, 5,8]

Hiệu quả lâm sàng an toàn

Ngăn ngừa đột quỵ và tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim (NVAF)

Tổng số 23.799 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong nghiên cứu ARISTOTLE apixaban so với warfarin và nghiên cứu AVERROES apixaban so với ASA 11.927. Nghiên cứu được chứng minh tính hiệu quả và tính an toàn của apixaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim và nhiều yếu tố rủi ro như:

- Đột quỵ trước đó hoặc cơn thiếu máu thoáng qua
- Tuổi ≥ 75
- Cao huyết áp
- Tiểu đường
- Suy tim có triệu chứng (NYHA Class $\geq$ II)

Nghiên cứu ARISTOTLE

Trong nghiên cứu ARISTOTLE, tổng số 18.201 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị mù đối với apixaban 5mg x 2 lần/ngày hoặc 2,5mg x 2 lần/ngày khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0 bệnh nhân đã tiếp xúc với hoạt chất nghiên cứu trong thời gian trung bình là 20 tháng. Tuổi trung bình là 69,1, CHADS2 là 2,1 điểm và 18,9% bệnh nhân đã từng bị đột quỵ hoặc TIA.

Trong nghiên cứu apixaban đạt được có sự vượt trội tròn tiêu chí chính của việc phòng ngừa đột quỵ (xuất huyết hoặc thiếu máu cục bộ)

Bảng 4: Kết quả hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu ARISTOTLE

	APXANDO 2,5 N=9,120 n (%/year)	Warfarin N=9,081 N (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	Giá trị p
Đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.01114

	APXANDO 2,5 N=9,120 n (%/year)	Warfarin N=9,081 N (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	Giá trị p
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)	-
Thuyên tắc mạch	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	-

Đối với những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin, tỷ lệ trung bình thời gian trong phạm vi điều trị (TTR) (INR 2-3) là 66%

Các điểm cuối của chảy máu lớn và tất cả các nguyên nhân gây tử vong đều được kiểm tra trong một thử nghiệm. Sự vượt trội đáng kể về mặt thống kê cũng đạt được Với việc cải thiện INR, lợi ích quan sát được của apixaban so với warfarin liên quan đến tất cả các nguyên nhân gây tử vong giảm đi.

Bảng 5: Tiêu chí phụ ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu ARISTOTLE

	Apixaban N=9,088 n (%/year)	Warfarin N=9,052 N (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	Giá trị p
Kết quả chảy máu				
Chính	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	< 0.0001
Tử vong	10 (0.06)	37 (0.24)	0.27 (0.13, 0.53)	
Nội sọ	52 (0.33)	125 (0.82)	0.41 (0.30, 0.057)	
Chính + CRNM	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	< 0.0001
Tất cả	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	< 0.0001
Các điểm 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)	

- ISTH: Chảy máu lớn được xác định theo Hiệp hội Quốc Tế về Huyết khối và cầm máu

Tỷ lệ ngừng thuốc tổng thể do phản ứng có hại là 1,8% đối với apixaban và 2,6% đối với warfarin trong nghiên cứu ARISTOTLE.

Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị cho các phân nhóm được chỉ định bao gồm điểm CHADS2, tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, tình trạng chức năng thận, đột quỵ trước đó, TIA, và bệnh tiểu đường phù hợp với hiệu quả điều trị cho toàn bộ dân số trong thử nghiệm.

Tỷ lệ chảy máu đường tiêu hóa chính do ISTH (bao gồm GI trên, GI dưới và chảy máu trực tràng) là 0,76% / năm với apixaban và 0,86% / năm với warfarin

Nghiên cứu AVERROES

Trong nghiên cứu AVERROES, tổng số 5.598 bệnh nhân được các nhà nghiên cứu coi là không phù hợp với VKA đã được ngẫu nhiên điều trị với apixaban 5mg x 2 lần/ngày hoặc 2,5mg x 2 lần/ngày hoặc ASA. ASA được đưa ra với liều 81mg x lần/ngày (64%) 162mg x lần/ngày (26,9%) 243mg x lần/ngày (6,6%). Bệnh nhân được tiếp xúc với hoạt chất nghiên cứu trong thời gian trung bình là 14 tháng. Tuổi trung bình là 69,9, điểm CHADS2 trung bình là 2,0 và 13,6% bệnh nhân đã từng bị đột quỵ và TIA

Lý do phổ biến cho sự không phù hợp với VKS trong nghiên cứu bao gồm không đạt được chỉ số INR yêu cầu (42,6%), bệnh nhân từ chối điều trị với VKA (37,4%) điểm CHADS2 = 1 và bác sĩ không khuyến cáo VKA (21,3%), bệnh nhân không tuân thủ điều trị (15,0%) và khó tiếp cận bệnh nhân thay đổi liều (11,7%)

Nghiên cứu AVERROES được dừng sớm dựa trên khuyến nghị của Ủy ban giám sát dữ liệu độc lập do bằng chứng rõ ràng về việc giảm đột quỵ và thuyên tắc hệ thống với hồ sơ an toàn có thể chấp nhận được.

Tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng có hại là 1,5% đối với apixaban và 1,3% đối với ASA trong nghiên cứu AVERROES

Trong nghiên cứu, apixaban đạt được sự vượt trội có ý nghĩa thống kê của việc phòng ngừa đột quỵ (xuất huyết, thiếu máu cục bộ hoặc không xác định) hoặc thuyên tắc mạch so với ASA

Bảng 6: Các kết quả chính về hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu AVERROES

	Apixaban N = 2,807 n (%/year)	ASA N = 2,791 n (%/year)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Đột quỵ và thuyên tắc mạch	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	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	
Đột quỵ, thuyên tắc mạch, MI hoặc chết mạch máu	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003

	Apixaban N = 2,807 n (%/year)	ASA N = 2,791 n (%/year)	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Nhồi máu cơ tim	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Chết mạch máu	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
Chết do mọi nguyên nhân	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ xuất huyết lớn giữa apixaban và ASA (xem bảng bên dưới)

Bảng 7: Biến cố chảy máu ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu AVERROES

	Apixaban 2,5 N=2,798 n (%/year)	ASA N=2,780 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	Giá trị p
Chính	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
Từ vong	5 (0.16)	5 (0.16)		-
Nội sọ	11 (0.34)	11 (0.35)		-
Chính + CRRNM	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

NVAF với ACS hoặc PCI

AUGUSTUS một thử nghiệm thiết kế giai thừa 2 nhân 2, ngẫu nhiên có đối chứng thu nhận 4614 bệnh nhân mắc bệnh NVAF có ACS (43%) hoặc trải qua PCI (56%). Tất cả bệnh nhân được điều trị nền với chất ức chế P2Y12 (Clopidogrel 90,3%) được quy định theo tiêu chuẩn chăm sóc tại địa phương

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên sau 14 ngày sau ACS hoặc PCI với apixaban 5mg x 2 lần/ngày hoặc 2,5mg x 2 lần/ngày 4,2% sử dụng liều thấp hơn hoặc VKA và ASA (81 mg x lần/ngày) hoặc giả được. Tuổi trung bình là 69,9, 94% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên có điểm CHA2DS2-VASc > 2 và 47% có điểm HAS-BLED > 3. Đối với bệnh nhân được phân ngẫu nhiên với VKA, tỷ lệ thời gian trong phạm vi điều trị (TTR) (INR 2-3) là 56% với 32% thời gian thấp hơn TTR và 12% trên TTR.

Mục tiêu chính của AUGUSTUS là đánh giá độ an toàn, với tiêu chí chính chảy máu ISTH nặng hoặc CRNM. So sánh apixaban so với VKA, điểm cuối an toàn chính của ISTH chính hoặc CRNM chảy máu ở tháng thứ 6 xảy ra 241 (10,5%) và 332 (14,7%) bệnh nhân ở nhóm apixaban và ở nhóm VKA tương ứng (HR = 0,69, KTC 95%; 0,58, 0,82, p < 0,0001).

Trong so sánh ASA với giả được, điểm cuối an toàn chính của ISTH chính hoặc CRNM chảy máu ở tháng thứ 6 lần lượt xảy ra ở 367 (16,1%) và 204 (9,0%) bệnh nhân trong nhóm ASA và ở nhóm giả được (HR = 1,88, 95% KTC: 1,58, 2,23 p < 0,0001)

Cụ thể, ở những bệnh nhân được điều trị apixaban, chảy máu nặng hoặc CRNM xảy ra ở 157 (13,7%) và 84 (7,4%) bệnh nhân ở nhóm ASA và nhóm giả được. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng

VKA, xuất huyết nặng hoặc CRNM xảy ra ở 208 (18,5%) và 122 (10,8%) bệnh nhân trong nhóm ASA và nhóm giả được.

Các hiệu quả điều trị khác được đánh giá là mục tiêu phụ của nghiên cứu, với các tiêu chí tổng hợp. Trong so sánh giữa apixaban và VKA, điểm cuối tử vong hoặc tái nhập viện tổng hợp xảy ra ở 541 (23,5%) và 632 (27,4%) bệnh nhân trong nhóm apixaban và VKA. Điểm cuối tổng hợp của tử vong hoặc thiếu máu cục bộ sự kiện (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, huyết khối trong stent hoặc tái thông mạch khẩn cấp) xảy ra ở 170 (7,4%) và 182 (7,9%) bệnh nhân trong nhóm apixaban và VKA.

Trong so sánh ASA với giả được, điểm cuối tử vong hoặc tái nhập viện xảy ra ở 604 (26,2%) và 569 (24,7%) bệnh nhân trong nhóm ASA và giả được. Điểm cuối tử vong hoặc thiếu máu cục bộ (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, huyết khối trong stent hoặc tái thông mạch khẩn cấp) xảy ra ở 163 (7,1%) và 189 (8,2%) bệnh nhân trong nhóm ASA và giả được.

Bệnh nhân đang điều trị loạn nhịp

EMANATE, một nghiên cứu đa trung tâm, đã thu nhận 1500 bệnh nhân chưa từng uống thuốc chống đông máu hoặc điều trị trước dưới 48 giờ và được lên lịch điều trị loạn nhịp trong bệnh NVAF. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1 : 1 với apixaban hoặc heparin hoặc VKA để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Giảm nhịp tim bằng điện hoặc thuốc là được tiến hành sau ít nhất 5 ngày sử dụng liều apixaban 5mg x 2 lần/ngày hoặc 2,5mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân cần giảm liều, hoặc ít nhất 2 giờ sau liều tái 10mg hoặc liều tái 5mg nếu trước đó đã được yêu cầu giảm nhịp tim. Trong nhóm apixaban, 342 bệnh nhân nhận được liều tái (331 bệnh nhân sử dụng liều 10mg và 11 bệnh nhân sử dụng liều 5mg).

Không có đột quỵ (0%) trong nhóm apixaban (n = 753) và 6 (0,80%) đột quỵ xảy ra ở nhóm heparin hoặc VKA (n = 747; RR 0,00, KTC 95% 0,00, 0,64). Tử vong do mọi nguyên nhân xảy ra ở 2 bệnh nhân (0,27%) ở nhóm apixaban và 1 bệnh nhân (0,13%) trong nhóm heparin hoặc VKA. Không có biến cố thuyên tắc mạch nào được báo cáo.

Các biến cố chảy máu nặng và chảy máu CRNM lần lượt xảy ra ở 3 (0,41%) và 11 (1,50%) bệnh nhân trong apixaban so với 6 (0,83%) và 13 (1,80%) bệnh nhân trong nhóm heparin hoặc VKA.

Nghiên cứu này cho thấy hiệu quả và độ an toàn có thể so sánh giữa apixaban và heparin hoặc VKA trong quá trình điều trị tim mạch.

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

Nghiên cứu lâm sàng (AMPLIFY: apixaban so với enoxaparin / warfarin, AMPLIFY-EXT: apixaban so với giả được) được thiết kế để chứng minh hiệu quả và độ an toàn của apixaban trong điều trị DVT và PE và liệu pháp ngăn ngừa tái phát DVT và PE sau 6 đến 12 tháng điều trị. Cả hai nghiên cứu đều là thử nghiệm ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi, đa quốc gia trong bệnh nhân DVT và PE có triệu chứng. Tất cả các dữ liệu về an toàn và hiệu quả đã được phân tích bởi một ủy ban độc lập.

Nghiên cứu AMPLIFY

Trong nghiên cứu AMPLIFY, tổng số 5.395 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên sử dụng liều apixaban 10mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày, ngày tiếp theo dùng 5mg x 2 lần/ngày uống trong 6 tháng hoặc enoxaparin 1mg / kg x 2 lần/ngày tiêm dưới da ít nhất 5 ngày (cho đến khi INR $\geq$ 2) và warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0) bằng đường uống trong 6 tháng. Tuổi trung bình là 56,9 tuổi và 89,8% bệnh nhân ngẫu nhiên có biến cố VTE không rõ nguyên nhân.

Đối với những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên dùng warfarin, tỷ lệ phần trăm thời gian trung bình trong phạm vi điều trị (INR 2,0-3,0) là 60,9. Apixaban cho thấy giảm triệu chứng tái phát hoặc tử

vong liên quan đến VTE ở các mức độ khác nhau của TTR trung tâm. Nguy cơ tương đối đối với apixaban so với enoxaparin / warfarin là 0,79 (KTC 95%, 0,39, 1,61).

Trong nghiên cứu, apixaban được chứng minh là không thua kém enoxaparin / warfarin ở điểm cuối ngăn ngừa tái phát DVT, PE

Bảng 8: Kết quả hiệu quả trong nghiên cứu AMPLIFY

	Apixaban N = 2,609 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N = 2,635 n (%)	Relative risk (95% CI)
VTE hoặc tử vong liên quan đến VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60, 1,18)
DVT	20 (0,7)	33 (1,2)	
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 chảy máu nhiều	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47, 0,83)

- Không thua kém so với enoxaparin / warfarin (p-value < 0.0001)

Hiệu quả apixaban trong điều trị VTE ban đầu là giống nhau giữa những bệnh nhân điều trị PE. [Rủi ro tương đối 0,9; KTC 95% (0,5, 1,6)] hoặc DVT [Rủi ro tương đối 0,8; KTC 95% (0,5, 1,3)]. Hiệu quả giữa các nhóm nhỏ bao gồm tuổi tác, giới tính, chỉ số BMI, chức năng thận, mức độ của chỉ số PE, vị trí huyết khối DVT và sử dụng heparin đường tiêm trước đó nói chung là giống nhau.

Trong nghiên cứu apixaban vượt trội về mặt thống kê so với enoxaparin / warfarin [Rủi ro tương đối 0,31, khoảng tin cậy 95% (0,17, 0,55), p < 0,0001]

Bảng 9: Biến cố chảy máu trong nghiên cứu AMPLIFY

	Apixaban N= 2,676 n (%)	Enoxaparin/warfarin N=2,689 n (%)	Nguy cơ tương đối (95% CI)
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)
Không nghiêm trọng	313 (11.7)	505 (18.8)	0,62 (0,54, 0,70)
Tổng cộng	402 (15.0)	676 (25.1)	0,59 (0,53, 0,66)

Chảy máu lớn và chảy máu CRNM ở bất kỳ vị trí giải phẫu nào nói chung thấp hơn ở nhóm apixaban so với nhóm enoxaparin / warfarin. Xuất huyết tiêu hóa nặng do ISTH dự kiến xảy ra ở 6 (0,2%) bệnh nhân điều trị apixaban và 17 (0,6%) bệnh nhân điều trị enoxaparin / warfarin.

Nghiên cứu AMPLIFY-EXT

Trong nghiên cứu AMPLIFY-EXT, tổng số 2.482 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị với apixaban 2,5mg x 2 lần/ngày, hoặc giả được trong 12 tháng sau khi hoàn thành 6 đến 12 tháng dùng thuốc đông máu. Trong số này, 836 bệnh nhân (33,7%) đã tham gia nghiên cứu AMPLIFY trước khi tham gia AMPLIFY-EXT. Tuổi trung bình là 56,7 tuổi và 91,7% bệnh nhân ngẫu nhiên có các biến cố VTE không rõ nguyên nhân.

Trong nghiên cứu, cả hai liều apixaban đều vượt trội về mặt thống kê so với giả được.

Bảng 10: Kết quả hiệu quả trong nghiên cứu AMPLIFY - EXT

	Apixaban	Apixaban	Giả được	Rủi ro tương đối (95% CI)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg vs giả được	Apix 5,0 mg vs giả được
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)
DVT	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
PE	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
VTE tái phát hoặc tử 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 tái phát hoặc tử vong liên quan đến PE	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,19 (0,11, 0,34)
DVT 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)
PE 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)
Tử 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

Hiệu quả của apixaban trong việc ngăn ngừa tái phát VTE được duy trì trên các phân nhóm bao gồm tuổi tác, giới tính, BMI, và chức năng thận

Tiêu chí an toàn chính là sự kiện chảy máu trong thời gian điều trị. Trong nghiên cứu, tỷ lệ mắc bệnh chảy máu đối với cả hai liều apixaban không khác biệt về mặt thống kê so với giả được. Không có ý

nghĩa thống kê về sự khác biệt về tỷ lệ xuất huyết nặng và CRNM, nhẹ, và tất cả các trường hợp chảy máu giữa apixaban 2,5 mg x 2 lần/ngày và nhóm điều trị giả dược

Bảng 13: Biến cố chảy máu trong nghiên cứu AMPLIFY – EXT

	Apixaban 2,5	Apixaban 5,0	Giả dược	Rủi ro tương đối (95% CI)	
	2,5 mg (N = 840)	5,0 mg (N = 811)	(N = 826)	Apix 2,5mg vs giả dược	Apix 5,0mg vs giả dược
Nghiêm trọng	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
CRNM nghiêm trọng	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
Không nghiêm trọng	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
Tổng cộng	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 nặng do ISTH được dự đoán xảy ra ở 1 (0,1%) bệnh nhân điều trị apixaban với liều 5mg x 2 lần/ngày, không có bệnh nhân dùng liều 2,5mg x lần/ ngày và 1 (0.1%) bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Nghiên cứu ở trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn gửi kết quả nghiên cứu của apixaban ở trẻ em. Xem phần 5 để biết thêm thông tin về sử dụng cho trẻ em

11. TƯƠNG TÁC THUỐC

Apixaban là cơ chất của cả CYP3A4 và P-gp. Chất ức chế CYP3A4 và P-gp làm tăng nồng độ của apixaban trong máu gây tăng nguy cơ chảy máu. Chất cảm ứng CYP3A4 và P-gp làm giảm nồng độ của apixaban trong máu gây tăng nguy cơ đột quỵ và các biến cố huyết khối tắc mạch khác.

❖ Chất ức chế P-gp và CYP3A4

Dùng chung apixaban với ketoconazole (400 mg x lần/ngày), một chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến AUC trung bình của apixaban tăng 2 lần và Cmax tăng 1,6 lần. Việc sử dụng apixaban chung với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 và P-gp như (ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) và các chất ức chế protease HIV (ritonavir) không được khuyến cáo.

Clarithromycin, amiodarone, diltiazem, fluconazole, naproxen, quinidine, verapamil dự kiến sẽ làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức độ thấp. Không cần chỉnh liều apixaban khi dùng chung với các thuốc này.

❖ Chất cảm ứng P-gp và CYP3A4

Dùng chung apixaban với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh của CYP3A4 và P-gp, dẫn đến giảm khoảng 54% AUC và 42 % Cmax của apixaban. Việc sử dụng đồng thời apixaban với các chất cảm ứng CYP3A4 và P-gp như (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort)

cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ apixaban trong huyết tương. Không cần chỉnh liều khi điều trị tuy nhiên nên sử dụng thận trọng, phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch

❖ *Thuốc chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu*

Do tăng nguy cơ chảy máu, nên việc điều trị đồng thời apixaban với các thuốc chống kết tập tiểu cầu được chống chỉ định ngoại trừ các trường hợp cụ thể như việc chuyển đổi liệu pháp chống đông máu, khi UFH được dùng với liều lượng cần thiết để duy trì tình trạng mở ống thông tĩnh mạch hoặc trong quá trình cắt bỏ ống thông trong điều trị rung nhĩ.

Sau khi sử dụng kết hợp enoxaparin (40mg liều duy nhất) với apixaban (5mg liều duy nhất) một tác dụng phụ trên hoạt động chống yếu tố Xa đã được quan sát.

Tương tác được động học hoặc được lực học không rõ ràng khi apixaban được dùng chung với ASA 325mg x lần/ngày

Apixaban dùng chung với clopidogrel 75mg x lần/ngày hoặc clopidogrel 75mg và ASA 162mg trong các nghiên cứu ở giai đoạn I không cho thấy tăng thời gian chảy máu.

Có ít kinh nghiệm về việc dùng đồng thời với các chất ức chế kết tập tiểu cầu khác như (thụ thể GPIIb / IIIa, thuốc đối kháng dipyridamole, dextran hoặc sulfipyrazone) hoặc thuốc làm tan huyết khối. Vì các tác nhân như vậy làm tăng nguy cơ chảy máu. Không khuyến khích sử dụng đồng thời các sản phẩm này với apixaban

❖ *Tương tác với các thuốc khác*

Trong các nghiên cứu apixaban in vitro cho thấy, apixaban không có tác dụng ức chế hoạt động của CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 / 5, hoặc CYP2C19, cũng như không tác dụng cảm ứng trên hoạt động của CYP1A2, CYP2B6, hoặc CYP3A4 / 5 đã được quan sát thấy. Do đó, apixaban được cho là không làm thay đổi độ thanh thải chuyển hóa của các thuốc dùng chung được chuyển hóa bởi các enzym này. Apixaban không phải là một chất ức chế đáng kể P-gp

Trong các nghiên cứu được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh, apixaban không làm thay đổi đáng kể được động học digoxin, naproxen hoặc atenolol.

Digoxin

Dùng chung apixaban (20 mg x lần/ngày) và digoxin (0,25 mg x lần/ngày), một chất nền P-gp không ảnh hưởng đến digoxin AUC hoặc Cmax. Do đó apixaban không ức chế vận chuyển cơ chất qua trung gian P-gp

Naproxen

Sử dụng liều duy nhất apixaban (10mg) và naproxen (500mg) một NSAID thường được sử dụng không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến AUC hoặc Cmax của naproxen.

Atenolol

Dùng chung một liều apixaban (10mg) và atenolol (100mg), một loại thuốc chẹn beta phổ biến, không làm thay đổi được động học của atenolol

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: B01AF02.

Cơ chế hoạt động

Apixaban là một chất được sử dụng bằng đường uống, có tác dụng ức chế với hoạt tính mạnh, có thể làm đảo ngược một cách trực tiếp và có tính chọn lọc cao đối với tác dụng của yếu tố Xa. Apixaban

không yêu cầu Antithrombin III đối với hoạt động chống huyết khối. Apixaban ức chế hoạt động của yếu tố Xa tự do và liên kết với cục máu đông và Prothrombinase.

Apixaban không có tác dụng trực tiếp lên sự kết tập tiểu cầu, nhưng Apixaban có tác dụng gián tiếp làm ức chế sự kết tập tiểu cầu do Thrombin gây ra. Bằng cách ức chế yếu tố Xa, Apixaban ngăn chặn việc tạo ra Thrombin và ngăn chặn quá trình phát triển huyết khối. Các nghiên cứu tiền lâm sàng về Apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh hiệu quả chống huyết khối trong phòng ngừa huyết khối động mạch và tĩnh mạch ở liều duy trì sự đông máu của Apixaban.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lực học của Apixaban phản ánh cơ chế tác dụng (ức chế FXa). Vì có tác dụng ức chế FXa, Apixaban kéo dài các xét nghiệm đông máu như Thời gian Prothrombin (PT), INR và Thời gian Thromboplastin Được Kích Hoạt Một phần (aPTT). Những thay đổi quan sát được trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị dự kiến là nhỏ và có mức độ thay đổi cao. Chúng không được khuyến cáo được dùng để đánh giá tác dụng dược lực học của Apixaban.

Trong thử nghiệm tạo Thrombin, Apixaban làm giảm khả năng của Thrombin nội sinh, đây là một biện pháp giúp tạo ra Thrombin trong huyết tương người.

Apixaban cũng thể hiện hoạt tính chống FXa bằng cách làm giảm hoạt tính của enzym Factor Xa trong nhiều bộ dụng cụ chống FXa, tuy nhiên kết quả khác nhau giữa các bộ dụng cụ này. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng chỉ có sẵn đối với bộ xét nghiệm tạo sắc tố Rotachrom® Heparin.

Hoạt động chống FXa thể hiện mối quan hệ tuyến tính chặt chẽ trực tiếp với nồng độ Apixaban trong huyết tương bệnh nhân, Apixaban đạt giá trị tối đa tại thời điểm nồng độ đỉnh trong huyết tương. Mối quan hệ giữa nồng độ Apixaban trong huyết tương và hoạt tính chống FXa là gần như tuyến tính trên một phạm vi liều rộng của Apixaban.

Mặc dù việc điều trị bằng Apixaban không yêu cầu theo dõi phơi nhiễm thường xuyên, xét nghiệm định lượng kháng yếu tố Xa đã hiệu chuẩn có thể hữu ích trong các tình huống ngoại lệ khi kiến thức về phơi nhiễm Apixaban có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ, khi quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của apixaban khoảng 50% đối với liều 10mg. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến sinh khả dụng của apixaban. Apixaban được hấp thu nhanh với C_{max} xuất hiện 3 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc. Ở liều ≥ 25 mg, sự hấp thu của apixaban bị hạn chế bởi tốc độ hòa tan nên sinh khả dụng giảm xuống.

Sau khi dùng đường uống 10 mg apixaban (2 viên apixaban 5mg nghiền nát) khuấy vào 30ml nước, nồng độ thuốc trong máu là tương tự như nồng độ thuốc trong máu khi dùng 2 viên apixaban 5mg nguyên viên.

Sau khi dùng đường uống 10 mg apixaban (2 viên apixaban 5mg nghiền nát) cùng với 30g nước táo xay nhuyễn, C_{max} và AUC giảm tương ứng là 20% và 16% so với khi dùng 2 viên apixaban 5mg nguyên viên.

Sau khi dùng 1 viên apixaban 5mg nghiền nát cho phân tán trong 60mL 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 trong các thử nghiệm lâm sàng khác có liên quan đến các đối tượng khỏe mạnh dùng đường uống với liều 5mg.

Phân bố

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

Chuyển hóa và Thải trừ

Khoảng 25% được thải trừ ở dạng các chất chuyển hóa. Apixaban được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và một phần nhỏ qua CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 và 2J2. O-demethyl hóa và hydroxyl hóa ở gốc 3-oxopiperidiny là những vị trí chính của quá trình biến đổi sinh học. 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 được thải trừ qua nước tiểu và phân. Bài tiết qua thận chiếm khoảng 27% tổng độ thanh thải. Bài tiết qua mật và ruột trực tiếp góp phần loại bỏ apixaban qua phân.

Apixaban có tổng độ thanh thải xấp xỉ 3,3L/giờ và thời gian bán thải biểu kiến khoảng 12 giờ sau khi uống.

Apixaban là cơ chất của các protein vận chuyển: P-gp và protein kháng ung thư vú

Tuổi

Bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi) có nồng độ 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 về Cmax

Giới tính: Tiếp xúc với apixaban ở nữ cao hơn 18% so với nam

Suy thận

Không có tác động của suy giảm chức năng thận đối với nồng độ đỉnh của apixaban. Có một sự gia tăng trong apixaban phơi nhiễm tương quan với giảm chức năng thận, được đánh giá thông qua độ thanh thải creatinin đo được. Ở những bệnh nhân 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) suy thận, nồng độ apixaban trong huyết tương AUC tăng 16, 29 và 44% tương ứng so với những người có độ thanh thải creatinin bình thường. Suy thận không có ảnh hưởng rõ ràng đến mối quan hệ giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính chống Fxa. Ở những đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) AUC của apixaban tăng lên 36% khi dùng liều duy nhất apixaban 5mg được dùng ngay sau khi chạy thận nhân tạo, so với liều được thấy ở những người bình thường. Thẩm tách máu, bắt đầu hai giờ sau khi dùng một liều duy nhất apixaban 5mg, AUC giảm 14% tương ứng với độ thanh thải lọc máu 18 ml/phút. Vì vậy chạy thận nhân tạo có khả năng là một phương pháp hữu hiệu để kiểm soát quá liều apixaban

Suy gan

Trong một nghiên cứu so sánh 8 đối tượng bị suy gan nhẹ, Child – Pugh A đạt điểm 5 (n = 6) và điểm 6 (n = 2) và 8 đối tượng bị suy gan trung bình, Child – Pugh B đạt điểm 7 (n = 6) và điểm 8 (n = 2) đến 16 đối chứng đối tượng khỏe mạnh, được động học và dược lực học liều duy nhất của apixaban 5mg không bị thay đổi ở đối tượng suy gan. Những thay đổi trong hoạt động của Anti-Factor Xa và INR có thể so sánh giữa các đối tượng có mức độ suy gan nhẹ đến suy gan vừa và người khỏe mạnh.

Cân nặng cơ thể

So với phơi nhiễm apixaban ở những đối tượng có trọng lượng cơ thể từ 65 đến 85 kg, trọng lượng cơ thể > 120 kg có liên quan đến phơi nhiễm thấp hơn khoảng 30% và trọng lượng cơ thể < 50kg có mức độ phơi nhiễm cao hơn khoảng 30%

14. DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, được lặp lại độc tính liều lượng, độc tính di truyền khả năng gây ung thư, khả năng sinh sản và phát triển phôi thai cũng như độc tính ở trẻ vị thành niên.

Các tác dụng chính được quan sát trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại là những tác dụng phụ liên quan đến tác dụng dược lực học của apixaban về các thông số máu. Trong các nghiên cứu về độc tính, ít hoặc không có sự gia tăng xu hướng chảy máu được tìm thấy. Tuy nhiên, vì điều này có thể do độ nhạy của động vật nghiên cứu lâm sàng so với người. Kết quả này sẽ được diễn giải một cách thận trọng khi ngoại suy cho người.

Trong sữa chuột, tỷ lệ sữa mẹ trên huyết tương cao (C_{max} khoảng 8, AUC khoảng 30), có thể do hoạt động vận chuyển vào sữa.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Al – PVC / Al - Al vỉ 10 viên nén
- Hộp 6 vỉ Al – PVC / Al - Al vỉ 10 viên nén
- Hộp 10 vỉ Al – PVC / Al – Al vỉ 10 viên nén

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

17. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT VÀ CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

- **Cơ sở sản xuất:** CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VÀ VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN
192 Nguyễn Hội, Phường Phú Trinh, TP. Phan Thiết, Tỉnh Bình Thuận
- **Cơ sở đăng ký:** CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI DƯỢC PHẨM MINH TÍN
925 Lũy Bán Bích, Phường Tân Thành, Quận Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh.

