



PAXIBAN 2,5 mg FILM COATED TABLET

(Viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Apixaban 2,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose PH 101, povidone K30, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, glycerol dibehenate (compritol 888 ato), opadry II film coating 85F220241 yellow powder (polyvinyl alcohol-Part. hydrolyzed, titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, iron oxide yellow).

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt lõm.

3. CHỈ ĐỊNH:

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

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

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

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

LIỀU DÙNG

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE): 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 12-24h sau phẫu thuật.

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

Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng

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



O bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối

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

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

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

Giám liều dùng

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

Điều trị nên được duy trì lâu dài.

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

Liều dùng apixaban được khuyến nghị để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và điều trị thuyên tắc phổi là 10 mg đường uống x 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu tiên, sau đó là 5 mg đường uống x 2 lần/ngày. Theo các hướng dẫn y khoa hiện hành, thời gian điều trị ngắn (ít nhất 3 tháng) nên được dựa trên các yếu tố nguy cơ tạm thời (ví dụ: mới phẫu thuật, bị chấn thương, không cử động được).

Liều dùng apixaban được khuyến nghị để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi là 2,5 mg đường uống x 2 lần/ngày. Khi chỉ định phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, liều dùng 2,5 mg x 2 lần/ngày nên được bắt đầu sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị với apixaban 5 mg x 2 lần/ngày hoặc với thuốc kháng đông khác, như chỉ định trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1:

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

Thời gian điều trị tổng cộng nên được cá nhân hoá sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết.

Quên dùng thuốc

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



Chuyển đổi điều trị

Chuyển từ điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (Vitamin K Antagonist – VKA) sang Paxiban.

Chuyển từ điều trị bằng thuốc kháng vitamin K (VKA-Vitamin K antagonist) sang Paxiban khi chuyển bệnh nhân từ điều trị kháng vitamin K (VKA) sang Paxiban, nên ngưng warfarin hay thuốc kháng vitamin K khác và bắt đầu cho dùng Paxiban khi chỉ số INR <2.

Chuyển từ Paxiban sang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K

Khi chuyển bệnh nhân từ điều trị bằng Paxiban sang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K, nên tiếp tục dùng Paxiban trong ít nhất 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vitamin K. Sau 2 ngày dùng đồng thời Paxiban với thuốc kháng vitamin K, nên kiểm tra chỉ số INR trước khi sử dụng liều Paxiban kế tiếp theo lịch dùng. Nên tiếp tục dùng đồng thời Paxiban với điều trị thuốc kháng vitamin K cho đến khi INR ≥ 2 .

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút), áp dụng các khuyến nghị sau đây:

- Đề phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTet), apixaban phải được sử dụng thận trọng;

- Đề phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf);

+ Bệnh nhân nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần

+ Bệnh nhân có creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L) và có tuổi ≥ 80 hoặc cân nặng ≤ 60 kg cũng nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần.

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

Suy gan

Paxiban chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.

Thuốc này không được khuyến cáo dùng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Thuốc này nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child - Pugh A hoặc B). Không phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Những bệnh nhân có men gan alanin aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) tăng $> 2 \times$ ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5 \times$ ULN đã được loại ra trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, Paxiban phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này. Trước khi bắt đầu dùng Paxiban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

Cân nặng cơ thể

- Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTet) – không cần điều chỉnh liều.



- Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVA) – không cần điều chỉnh liều, trừ khi có chỉ định điều chỉnh liều.

Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTEt) – không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim – không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn tiêu chí giảm liều dùng.

Phục hồi nhịp tim (ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim)

Bệnh nhân có thể tiếp tục dùng apixaban trong khi được làm thủ thuật phục hồi nhịp tim (cardioversion).

Trẻ em

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

CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Paxiban nên được nuốt với nước, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Với bệnh nhân không thể nuốt cả viên nén, viên nén Paxiban có thể được nghiền nát và khuấy vào nước, hoặc dextrose 5% trong nước (D5W), hoặc nước ép táo, hoặc trộn với táo xay nhuyễn và dùng ngay qua đường uống. Ngoài ra, viên nén Paxiban có thể được nghiền nát và khuấy vào 60 mL nước hoặc D5W và cho dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày.

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

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang bị xuất huyết đáng kể về mặt lâm sàng.
- Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.
- Tồn thương hoặc ở tình trạng được coi là có yếu tố nguy cơ đáng kể gây xuất huyết nghiêm trọng. Điều này có thể bao gồm loét đường tiêu hóa hiện tại hoặc gần đây, sự hiện diện của u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, tổn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động-tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu trong cột sống hoặc nội sọ nghiêm trọng.
- Sử dụng đồng thời với bất kỳ loại thuốc chống đông máu khác, ví dụ như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), các dẫn xuất của heparin (fondaparinux,...), các thuốc chống đông máu đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran,...) trừ các trường hợp chuyển đổi thuốc chống đông máu cụ thể, hoặc khi UFH được cho dùng ở liều cần thiết để giữ cho ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm được thông thoáng.



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nguy cơ xuất huyết

Giống như các loại thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân sử dụng Paxiban cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu của xuất huyết. Khuyến cáo sử dụng thuốc một cách thận trọng trong các trường hợp có nguy cơ cao bị xuất huyết. Cần ngừng dùng Paxiban nếu xảy ra xuất huyết nghiêm trọng.

Mặc dù điều trị với Paxiban không đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, xét nghiệm định lượng tính kháng yếu tố Xa (anti-Factor Xa) có thể hữu ích trong những trường hợp đặc biệt khi việc biết được nồng độ apixaban trong máu sẽ giúp ích khi đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ như quá liều và phẫu thuật khẩn cấp.

Tương tác với các thuốc khác ảnh hưởng đến cầm máu

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

Việc sử dụng đồng thời Paxiban với các thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID), bao gồm acid acetylsalicylic.

Sau phẫu thuật, không khuyến cáo dùng đồng thời Paxiban với các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân bị rung nhĩ, việc dùng đồng thời với aspirin (ASA) làm tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng của apixaban từ 1,8% một năm lên 3,4% một năm, và tăng nguy cơ xuất huyết của warfarin từ 2,7% một năm lên 4,6% một năm. Trong thử nghiệm lâm sàng này, việc sử dụng đồng thời với liệu pháp kháng tiểu cầu kép là không nhiều (2,1%).

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân có nguy cơ cao sau hội chứng mạch vành cấp tính mà không có rung nhĩ, có đặc điểm là mắc nhiều bệnh kèm theo liên quan hoặc không liên quan đến tim, được cho dùng ASA hoặc kết hợp ASA với clopidogrel, có một sự gia tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH đã được báo cáo khi dùng apixaban (5,13% một năm) so với giả dược (2,04% một năm).

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

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

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

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

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

Apixaban nên được ngưng dùng ít nhất 48 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ xuất huyết trung bình hoặc cao. Điều này bao gồm các



biện pháp can thiệp mà khả năng xuất huyết đáng kể về mặt lâm sàng không thể loại trừ hoặc nguy cơ xuất huyết không thể chấp nhận được.

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

Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn, cần phải thận trọng, lưu ý đến nguy cơ xuất huyết tăng lên. Nguy cơ xuất huyết này cần được cân nhắc so với mức độ khẩn cấp của can thiệp.

Apixaban cần được bắt đầu lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật khi tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu thích đáng.

Ngưng thuốc tạm thời

Việc ngừng sử dụng thuốc chống đông máu, bao gồm apixaban, vì đang xuất huyết, phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn khiến bệnh nhân có nguy cơ hình thành huyết khối cao hơn. Cần tránh ngưng dùng thuốc trong lúc đang điều trị và nếu phải tạm ngừng thuốc chống đông máu bằng apixaban vì bất kỳ lý do gì, nên bắt đầu lại liệu pháp càng sớm càng tốt.

Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Khi gây tê trụ não tủy (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông máu để ngăn ngừa biến chứng thuyên tắc huyết khối có nguy cơ bị khối tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên do sử dụng ống thông trong khoang ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có ảnh hưởng đến quá trình cầm máu. Ống thông ngoài màng cứng hoặc trong màng phải được rút ra ít nhất 5 giờ trước khi dùng liều apixaban đầu tiên. Nguy cơ cũng có thể tăng lên do chấn thương từ việc chọc dò hoặc chọc dò nhiều lần ngoài màng cứng hoặc cột sống. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên về các dấu hiệu và triệu chứng của suy giảm thần kinh (ví dụ, tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu ghi nhận tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp vào trục não tủy, bác sĩ cần xem xét lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân được dùng thuốc chống đông hoặc ở bệnh nhân được dùng thuốc chống đông để điều trị dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng apixaban với việc đặt ống thông trong hoặc ngoài màng cứng. Trong trường hợp có nhu cầu như vậy và dựa trên các đặc điểm dược động học tổng quát của apixaban, cần khoảng thời gian 20-30 giờ (tức là 2 x thời gian bán hủy) giữa liều apixaban cuối cùng và thời điểm rút ống thông, và bỏ qua ít nhất một liều trước khi rút ống thông. Có thể cho dùng liều apixaban tiếp theo ít nhất 5 giờ sau khi rút ống thông. Như với tất cả các sản phẩm thuốc chống đông máu mới, có rất ít kinh nghiệm về gây tê trụ não tủy và do đó, nên hết sức thận trọng khi dùng apixaban trong trường hợp gây tê vào trục não tủy.

Bệnh nhân thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc bệnh nhân cần tiêu huyết khối hoặc loại bỏ huyết khối ở phổi

Paxiban không được khuyến cáo thay thế cho heparin không phân đoạn ở những bệnh nhân thuyên tắc phổi không ổn định về huyết động hoặc có thể được điều trị tiêu huyết khối hoặc thủ thuật tiêu huyết khối ở phổi vì chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của apixaban trong các tình huống lâm sàng này.



Bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến.

Chưa thiết lập được tính hiệu quả và an toàn của apixaban trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (VTE) ở bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến.

Bệnh nhân suy thận

Dữ liệu lâm sàng hạn chế chỉ ra rằng nồng độ apixaban trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Để phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) trong phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng theo chương trình (VTEp), điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt), apixaban phải được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút).

Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAf, bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút), và bệnh nhân có creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromol/L) và có tuổi ≥ 80 hoặc trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg x 2 lần/ngày.

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 mL/phút, hoặc ở những bệnh nhân đang lọc máu, do không có kinh nghiệm lâm sàng nên apixaban không được khuyến nghị.

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 nguy cơ xuất huyết tiềm tàng cao hơn.

Trọng lượng cơ thể

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

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định dùng Paxiban ở những bệnh nhân bị bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ chảy máu liên quan đến lâm sàng.

Không khuyến cáo dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng.

Nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child Pugh A hoặc B).

Bệnh nhân có men gan ALT/AST tăng > 2 x ULN hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ x ULN đã được loại trừ trong các nghiên cứu lâm sàng. Do đó Paxiban nên được sử dụng thận trọng cho đối tượng này. Trước khi bắt đầu sử dụng Paxiban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

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

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



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

Đồng thời apixaban với thuốc cảm ứng mạnh của CYP3A4 và P-gp (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể làm nồng độ apixaban trong máu giảm khoảng 50%. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, hiệu quả giảm và nguy cơ xuất huyết cao hơn đã được quan sát thấy khi dùng chung apixaban với chất cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp so với chỉ sử dụng apixaban.

Ở những bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các chất cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, các khuyến cáo sau cần được áp dụng:

- Để phòng ngừa VTE trong phẫu thuật thay thế khớp gối hoặc khớp háng theo chương trình, để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân NVAF và để phòng ngừa tái phát DVT và PE, nên thận trọng khi sử dụng apixaban.
- Để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và điều trị tắc mạch phổi, 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 nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân phẫu thuật gãy xương khớp háng để đánh giá hiệu quả và độ an toàn ở những bệnh nhân này. Do đó, không nên dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

Các chỉ số xét nghiệm

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

Thông tin về tá dược

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

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

Phụ nữ mang thai

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

Phụ nữ cho con bú

Việc apixaban và các chất chuyển hóa của nó có tiết qua sữa người hay không chưa được xác định. Dữ liệu sẵn có trên động vật cho thấy apixaban có tiết qua sữa. Trong sữa chuột cống, nhận thấy rằng tỷ lệ thuốc trong sữa so với thuốc trong huyết tương của cả thể mẹ cao (C_{max} xấp xỉ 8, AUC xấp xỉ 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 được loại trừ.

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

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật được cho dùng apixaban đã cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh con

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



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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Chất ức chế của CYP3A4 và P-gp.

Apixaban sử dụng cùng với ketoconazole (400 mg x 1 lần/ngày), một chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến tăng 2 lần AUC trung bình của apixaban và tăng 1,6 lần Cmax trung bình của apixaban.

Không nên dùng Paxiaban cho bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, chẳng hạn như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và chất ức chế enzym HIV protease (ví dụ: ritonavir).

Các hoạt chất không được coi là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp. (ví dụ, diltiazem, naproxen, amiodarone, verapamil, quinidine, clarithromycin, fluconazole) dự kiến sẽ làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ, diltiazem (360 mg x 1 lần/ngày) được xem là một chất ức chế trung bình của CYP3A4 và chất ức chế nhẹ P-gp, dẫn đến tăng 1,4 lần AUC trung bình của apixaban và tăng 1,3 lần Cmax. Naproxen (500 mg, liều đơn), một chất ức chế của P-gp nhưng không ức chế CYP3A4, dẫn đến sự gia tăng 1,5 lần và 1,6 lần AUC trung bình và Cmax của apixaban. Không phải điều chỉnh liều dùng apixaban khi dùng đồng thời với các chất ức chế kém hiệu lực hơn của CYP3A4 và/hoặc P-gp.

Chất gây cảm ứng của CYP3A4 và P-gp

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

Không nên dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi ở những bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các chất cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp vì hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Thuốc chống đông máu, thuốc ức chế kết tập tiểu cầu và các NSAID

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

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

Không rõ tương tác dược động học hoặc dược lực học khi apixaban được dùng chung với Aspirin liều 325 mg x 1 lần/ngày.

Apixaban dùng chung với clopidogrel (75 mg x 1 lần/ngày) hoặc với kết hợp của clopidogrel 75 mg và Aspirin 162 mg x 1 lần/ngày, hoặc với prasugrel (60 mg sau đó 10 mg x 1 lần/ngày)



trong các nghiên cứu Pha 1 không cho thấy sự gia tăng có liên quan đến thời gian chảy máu, hoặc tăng sự ức chế sự kết tập tiểu cầu, so với việc sử dụng các thuốc chống kết tập tiểu cầu mà không có apixaban. Sự gia tăng các chỉ số trong xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) phù hợp với các tác dụng của apixaban dùng đơn lẻ.

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

Bất chấp những phát hiện này, vẫn có thể có những người có phản ứng dược lực học rõ ràng hơn khi dùng chung thuốc chống kết tập tiểu cầu với apixaban. Apixaban nên được sử dụng thận trọng khi dùng chung với NSAID, aspirin vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết. Có báo cáo tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết khi kết hợp ba thuốc apixaban, aspirin và clopidogrel trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp.

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

Các liệu pháp đồng thời khác

Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi apixaban được dùng đồng thời với atenolol hoặc famotidin. Dùng chung apixaban 10 mg với atenolol 100 mg không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng nào đến dược động học của apixaban. Sau khi sử dụng hai thuốc cùng nhau, AUC trung bình và Cmax của apixaban thấp hơn 15% và 18% so với khi dùng một mình. Việc sử dụng apixaban 10 mg với famotidin 40 mg không có ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của apixaban.

Tác dụng của apixaban đối với các thuốc khác

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

Trong các nghiên cứu được thực hiện ở những đối tượng khỏe mạnh như được mô tả dưới đây, apixaban không làm thay đổi đáng kể dược động học của digoxin, naproxen hoặc atenolol.

Digoxin

Dùng chung apixaban (20 mg x 1 lần/ngày) và digoxin (0,25 mg x 1 lần/ngày), một cơ chất của P-gp, không ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của digoxin. Do đó, apixaban không ức chế vận chuyển cơ chất qua trung gian P-gp.

Naproxen

Liều đơn apixaban (10 mg) sử dụng đồng thời với naproxen (500 mg), một NSAID thường được sử dụng, không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến AUC hoặc Cmax của naproxen.

Atenolol



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

Than hoạt tính

* Sử dụng than hoạt tính làm giảm nồng độ apixaban.

Tương kỵ: không có dữ liệu.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt về độ an toàn

Độ an toàn của apixaban đã được điều tra trong 7 nghiên cứu lâm sàng Phase III bao gồm hơn 21.000 bệnh nhân: hơn 5.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), hơn 11.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) và hơn 4.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEt), với tổng thời gian dùng thuốc trung bình lần lượt 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 (xem Bảng 2 để biết thông tin và tần suất các tác dụng không mong muốn theo chỉ định).

Trong các nghiên cứu phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), tổng cộng 11% bệnh nhân được điều trị bằng apixaban 2,5 mg x 2 lần/ngày gặp phải tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 10% trong nghiên cứu so sánh apixaban và enoxaparin.

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

Trong các nghiên cứu điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEt), tần suất tổng thể của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 15,6% trong nghiên cứu so sánh apixaban với enoxaparin/warfarin và 13,3% trong nghiên cứu apixaban với giả dược.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn:

Bảng 2 cho thấy các tác dụng không mong muốn được xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất, sử dụng các quy ước sau đây: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) lần lượt với phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf), và điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEt).

Bảng 2



Phân loại theo hệ cơ quan	Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua đợt phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)	Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAf)	Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTET)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Thiếu máu	Thường gặp	-	-
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	-	-
Rối loạn hệ miễn dịch			
Quá mẫn, phù do dị ứng và sốc phản vệ	Hiếm gặp	Ít gặp	-
Ngừa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp*
Rối loạn hệ thần kinh			
Xuất huyết não	-	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn mắt			
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn mạch máu			
Xuất huyết, tụ máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp do thủ thuật)	Ít gặp	-	-
Xuất huyết trong ổ bụng	-	Ít gặp	-
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	-	-
Xuất huyết tiêu hóa	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết do trĩ, xuất huyết miệng	-	Ít gặp	-
Dại tiện phân có máu	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết trực tràng, chảy máu chân răng	Hiếm gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau màng bụng	-	Hiếm gặp	-
Rối loạn gan mật			
Tăng transaminase, tăng aspartataminotransferase, tăng gamma-glutamyltransferase, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng bilirubin huyết	Ít gặp	-	-
Rối loạn da và mô dưới da			



Phân loại theo hệ cơ quan	Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua đợt phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)	Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAf)	Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt)
Phát ban da	-	Ít gặp	-
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	-	-
Rối loạn thận và tiết niệu			
Tiểu tiện ra máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ sinh sản và vú			
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	-	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc			
Chảy máu nơi dùng thuốc	-	Ít gặp	-
Kết quả xét nghiệm/kiểm tra			
Xét nghiệm máu âm dương tính	-	Ít gặp	Ít gặp
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật			
Vết bầm tím			
Xuất huyết sau khi làm thủ thuật (bao gồm tụ máu sau khi làm thủ thuật, xuất huyết ở vết thương, tụ máu nơi châm kim lấy máu và xuất huyết nơi đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết ở vết rạch mô (bao gồm cả tụ máu ở vết rạch mô), xuất huyết do phẫu thuật.	Ít gặp	-	-
Xuất huyết do chấn thương, xuất huyết sau khi làm thủ thuật, xuất huyết ở vết rạch mô.	-	Ít gặp	Ít gặp

* Không có sự xuất hiện của ngứa toàn thân ở CV185057 (phòng ngừa dài hạn biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch VTE)

Dùng Paxiban có thể liên quan đến tăng nguy cơ xuất huyết ẩn hoặc xuất huyết nhìn thấy được từ bất kỳ mô hay cơ quan nào là tình trạng có thể dẫn đến thiếu máu sau xuất huyết. Dấu hiệu, triệu chứng và mức độ nghiêm trọng sẽ khác nhau tùy theo vị trí và mức độ hoặc quy mô xuất huyết.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn đáng nghi ngờ sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được khuyến khích báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn đáng nghi ngờ nào.



QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Apixaban không có thuốc giải độc. Dùng quá liều apixaban có thể dẫn đến làm tăng nguy cơ xuất huyết. Trong trường hợp có biến chứng xuất huyết, phải ngừng điều trị và điều tra nguyên nhân gây xuất huyết. Tiến hành điều trị thích hợp, ví dụ, cầm máu phẫu thuật hay truyền huyết tương tươi đông lạnh nên được xem xét.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, apixaban dùng đường uống ở người khỏe mạnh với liều lên đến 50 mg/ngày trong 3 đến 7 ngày (25 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày hoặc 50 mg x 1 lần/ngày trong 3 ngày) không có phản ứng bất lợi có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Ở những đối tượng khỏe mạnh, dùng than hoạt tính từ 2 và 6 giờ sau khi uống một liều apixaban 20 mg làm giảm AUC trung bình của apixaban tương ứng là 50% và 27%, và không có tác động đến Cmax. Thời gian bán thải trung bình của apixaban giảm từ 13,4 giờ khi apixaban được dùng riêng xuống lần lượt 5,3 giờ và 4,9 giờ khi dùng than hoạt tính sau 2 và 6 giờ sử dụng apixaban. Do đó, việc sử dụng than hoạt tính có thể hữu ích trong việc điều trị quá liều apixaban hoặc vô tình nuốt phải apixaban.

Nếu tình trạng xuất huyết đe dọa đến tính mạng không thể kiểm soát được bằng các biện pháp nói trên, có thể xem xét sử dụng phức hợp prothrombin đậm đặc hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp. Đã thấy sự đảo ngược các tác dụng dược lực của Paxiban, như thể hiện bởi các thay đổi trong xét nghiệm sản sinh thrombin ở cuối quá trình truyền và đạt giá trị ban đầu trong vòng 4 giờ sau khi bắt đầu quá trình truyền PCC 4 yếu tố trong 30 phút ở các đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm PCC-4 yếu tố để đảo ngược quá trình xuất huyết trên những bệnh nhân dùng Paxiban. Hiện chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp trên những bệnh nhân dùng apixaban. Có thể xem xét và điều chỉnh lại hoặc xác định liều cho yếu tố VIIa tái tổ hợp tùy thuộc vào tình trạng xuất huyết được cải thiện.

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

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

12. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý lâm sàng: Thuốc chống đông máu, thuốc 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 III để có tác dụng chống đông máu. Apixaban ức chế yếu tố Xa tự do và yếu tố Xa đã gắn huyết khối và hoạt tính của prothrombinase. Apixaban không có tác dụng trực tiếp lên kết tập tiểu cầu nhưng gián tiếp ức chế kết tập tiểu cầu khởi phát bởi thrombin. Bằng cách ức chế yếu tố Xa, apixaban ngăn cản sự hình thành thrombin và sự phát triển cục máu đông. Các nghiên cứu tiền lâm sàng của apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh apixaban chống đông máu hiệu quả trong ngăn ngừa huyết khối ở động mạch và tĩnh mạch ở những liều vẫn có tác dụng duy trì cầm máu.

Tác dụng dược lực học



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

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

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

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

	Cmax (ng/mL) của apixaban	Cmin (ng/mL) của apixaban	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối đa (IU/ml) của apixaban	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối thiểu (IU/mL) của apixaban
Trung vị (phân vị thứ 5, 95)				
<i>Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE): phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình.</i>				
2,5 mg ngày hai lần	77 [41;146]	51 [23;109]	1,3 [0,67;2,4]	0,84 [0,37;1,8]
<i>Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân: rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf)</i>				
2,5 mg ngày hai lần*	123 [69;221]	79 [34;162]	1,8 [1,0;3,3]	1,2 [0,51;2,4]
5 mg ngày hai lần	171 [91;321]	103 [41;230]	2,6 [1,4;4,8]	1,5 [0,61;3,4]
<i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị tắc mạch phổi (PE) và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt)</i>				
2,5 mg ngày hai lần	67 [30;153]	32 [11;90]	1,0 [0,46;2,5]	0,49 [0,17;1,4]
5 mg ngày hai lần	132 [59;302]	63 [22;177]	2,1 [0,91;5,2]	1,0 [0,33;2,9]
10 mg ngày hai lần	251 [111;572]	120 [41;335]	4,2 [1,8;10,8]	1,9 [0,64;5,8]

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

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



VÂN PHÒNG
MIỄN QUẢ VÀ AN TOÀN LÂM SÀNG

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

Chương trình thử nghiệm lâm sàng của apixaban được thiết kế để chứng minh tính hiệu quả và an toàn của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trên nhiều đối tượng bệnh nhân trưởng thành trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình. Tổng số 8.464 bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên vào hai nghiên cứu then chốt, mù đôi, đa quốc gia so sánh apixaban 2,5 mg dùng đường uống ngày hai lần (4.236 bệnh nhân) hoặc enoxaparin 40 mg ngày một lần (4.228 bệnh nhân). Bao gồm trong tổng số này là 1.262 bệnh nhân (618 trong nhóm apixaban) từ 75 tuổi trở lên, 1.004 bệnh nhân (499 trong nhóm apixaban) có trọng lượng cơ thể thấp (≤ 60 kg), 1.495 bệnh nhân (743 trong nhóm apixaban) có BMI ≥ 33 kg/m³, và 415 bệnh nhân (203 trong nhóm apixaban) bị suy thận trung bình.

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

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

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

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

Nghiên cứu	ADVANCE-3 (khớp háng)			ADVANCE-2 (khớp gối)		
	Apixaban 2,5 mg	Enoxaparin 40 mg	Giá trị p	Apixaban 2,5 mg	Enoxaparin 40 mg	Giá trị p
Phương pháp điều trị trong nghiên cứu	po bid	sc od		po bid	sc od	
Liều dùng	po bid	sc od		po bid	sc od	
Thời gian điều trị	35 ± 3 ngày	35 ± 3 ngày		12 ± 2 ngày	12 ± 2 ngày	
Tổng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/tử vong do mọi nguyên nhân						
Số lượng biến cố/đối tượng	27/1.949	74/1.917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
Tỷ lệ biến cố	1,39%	3,86%		15,06%	24,37%	



Nguy cơ tương đối (Relative Risk)	0,36			0,62		
CI 95%	(0,22;0,54)			(0,51;0,74)		
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nghiêm trọng						
Số lượng biến cố/đối tượng	10/2.199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373
Tỷ lệ biến cố	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Nguy cơ tương đối (Relative risk)	0,40			0,50		
CI 95%	(0,15;0,80)			(0,26;0,97)		

Tiêu chí đánh giá về độ an toàn đối với xuất huyết nghiêm trọng, một tiêu chí phức hợp của xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (Clinically Relevant Non-Major – CRNM), và tất cả các loại xuất huyết cho thấy tỉ lệ 0 tương tự ở các bệnh nhân được điều trị với apixaban 2,5 mg so với enoxaparin 40 mg (xem Bảng 5). Tất cả các loại xuất huyết bao gồm cả xuất huyết tại vị trí phẫu thuật.

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

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg đường uống ngày hai lần 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da ngày một lần 35 ± 3 ngày	Apixaban 2,5 mg đường uống ngày hai lần 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da ngày một lần 12 ± 2 ngày
Số lượng bệnh nhân được điều trị	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Thời gian điều trị ¹				
Nghiêm trọng	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Tử vong	0	0	0	0
Nghiêm trọng + CRNM	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Tổng cộng	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Thời gian điều trị sau phẫu thuật ²				



Nghiêm trọng	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Từ vựng	0	0	0	0
★ Nghiêm trọng + CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Tổng cộng	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

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

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

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

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

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

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

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

- Trước đó đã bị đột quy hoặc bị cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA)
- Tuổi ≥ 75
- Tăng huyết áp
- Đái tháo đường
- Suy tim có triệu chứng (\geq độ II theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York – NYHA)

NGHIÊN CỨU ARISTOTLE

Trong nghiên cứu Aristotle tổng cộng 18.201 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho điều trị mù đôi với apixaban 5 mg ngày hai lần (hoặc 2,5 mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [4,7%], xem phần 4.2.) hoặc warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0), bệnh nhân được cho dùng thuốc nghiên cứu trong trung bình 20 tháng. Tuổi trung bình là 69,1 năm, điểm CHADS2 trung bình là 2,1 và 18,9% bệnh nhân bị đột quy hoặc TIA trước đó.

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



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

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

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

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

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

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

	Apixaban N = 9.088 n (%/năm)	Warfarin N = 9.052 n (%/năm)	Tỷ lệ nguy cơ (Hazard Ratio) (CI 95%)	Giá trị p
Kết quả xuất huyết				
Nghiêm trọng*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60;0,80)	< 0,0001
Tử vong	10 (0,06)	37 (0,24)		
Nội sọ	52 (0,33)	122 (0,80)		
Nghiêm trọng + CRNM	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	< 0,0001
Tổng cộng	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68;0,75)	< 0,0001
Các tiêu chí đánh giá khác				
Tử vong do mọi nguyên nhân	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80;1,00)	0,0465
Nhồi máu cơ tim	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66;1,17)	

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

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

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



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

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

NGHIÊN CỨU AVERROES

Trong nghiên cứu AVERROES, tổng cộng 5.598 bệnh nhân được các nghiên cứu viên cho là không thích hợp với thuốc kháng vitamin K được chọn ngẫu nhiên để điều trị với apixaban 5 mg ngày hai lần (hoặc 2,5 mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [6,4%], xem phần 4.2.) hoặc Aspirin. Aspirin được cho dùng ngày một lần với liều 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), hoặc 324 mg (6,6%) theo quyết định của nghiên cứu viên. Bệnh nhân được cho dùng thuốc trong trung bình 14 tháng. Tuổi trung bình là 69,9 năm, điểm CHADS₂ trung bình là 2,0% và 13,6% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

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

AVERROSE được ngừng trước dự kiến theo đề nghị của Ủy ban Giám sát Dữ liệu độc lập do có bằng chứng rõ ràng về việc giảm đột quỵ và tắc mạch toàn thân và đặc tính an toàn đạt yêu cầu của thuốc thử.

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

Trong nghiên cứu, apixaban đạt được tính ưu việt rõ ràng về tổng kê ở tiêu chí đánh giá chính về phòng ngừa đột quỵ (do xuất huyết và thiếu máu cục bộ) và tắc mạch toàn thân (xem Bảng 8) so với Aspirin.

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

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



Từ vong do tai biến mạch máu	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65;1,17)	
Từ vong do mọi nguyên nhân	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62;1,02)	0,068

Đánh giá bằng phương pháp kiểm định tuần tự được thiết kế nhằm kiểm soát sai số loại I (type I error) tổng thể trong thử nghiệm.

* Tiêu chí đánh giá phụ

Không có chênh lệch đáng kể về thống kê trong tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng giữa apixaban và aspirin (xem Bảng 9)

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

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

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

[†] Không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng.

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

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

Nghiên cứu AMPLIFY

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

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

Đối với bệnh nhân được tuyển ngẫu nhiên dùng warfarin, phần trăm trung bình thời gian trong phạm vi trị liệu (INR 2,0-3,0) là 60,9. Apixaban cho thấy giảm biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng tái phát hoặc từ vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch qua các mức trung tâm TTR khác nhau; trong điểm từ phân vị cao nhất của TTR theo



Trung tâm, nguy cơ tương đối (Relative risk) của apixaban so với enoxaparin/warfarin là 0,79 (CI 95%, 0,39; 1,61)

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

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

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

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

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

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

Bảng 11: Kết quả xuất huyết trong nghiên cứu AMPLIFY

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



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

NGHIÊN CỨU AMPLIFY-MỞ RỘNG

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

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

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

Bảng 12: Kết quả về tính hiệu quả trong nghiên cứu AMPLIFY-MỞ RỘNG

	Apixaban	Apixaban	Giả dược	Nguy cơ tương đối (Relative Risk) (CI 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apixaban 2,5 mg so với giả dược	Apixaban 5,0 mg so với giả dược
	n (%)				
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) tái phát hoặc tử vong do mọi nguyên nhân	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)*	0,19 (0,11;0,33)*
Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT)**	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Tắc mạch phổi (PE)**	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Tử vong do mọi nguyên nhân	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
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	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18	0,19



	Apixaban	Apixaban	Giả dược	Nguy cơ tương đối (Relative Risk) (CI 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apixaban 2,5 mg so với giả dược	Apixaban 5,0 mg so với giả dược
	n (%)				
Hoặc tử vong liên quan đến tim mạch				(0,10;0,32)	(0,11;0,33)
Huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong***	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05;0,26)	0,15 (0,07;0,32)
Tắc mạch phổi không gây tử vong***	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22;1,21)	0,27 (0,09;0,80)
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

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

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

Tính hiệu quả của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát được duy trì xuyên suốt các nhóm phụ, bao gồm độ tuổi, giới tính, BMI và chức năng thận.

Tiêu chí đánh giá chính về tính an toàn là xuất huyết nghiêm trọng trong suốt thời gian nghiên cứu. Trong nghiên cứu, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng cho cả hai liều apixaban không có chênh lệch về mặt thống kê so với giả dược. Không có chênh lệch đáng kể về thống kê trong tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng + CRNM, không nghiêm trọng, và tất cả các loại xuất huyết giữa nhóm dùng apixaban 2,5 mg ngày hai lần và nhóm điều trị bằng giả dược (xem Bảng 13)

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

	Apixaban	Apixaban	Giả dược	Nguy cơ tương đối (Relative Risk) (CI 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=811)	(N=826)	Apixaban 2,5 mg so với giả dược	Apixaban 5,0 mg so với giả dược
	n (%)				
Nghiêm trọng	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03;2,24)
Nghiêm trọng + CRNM	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96;2,73)
Không nghiêm trọng	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25;2,31)
Tất cả	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93;1,63)	1,65 (1,26;2,16)



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

13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

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

Apixaban thể hiện dược động học tuyến tính với nồng độ thuốc trong máu, sự gia tăng tỷ lệ thuận với liều lượng, đối với các liều uống lên đến 10 mg. Ở liều ≥ 25 mg, sự hấp thu của apixaban bị hạn chế bởi tốc độ hòa tan nên sinh khả dụng giảm xuống. Các chỉ số về nồng độ apixaban thể hiện độ biến thiên từ thấp đến trung bình, được phản ánh bởi hệ số biến thiên (CV) trong từng đối tượng và giữa các đối tượng tương ứng là $\sim 20\%$ CV và $\sim 30\%$ CV.

Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát khuấy vào trong 30 mL nước, nồng độ thuốc trong máu là tương tự như 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 với 30g táo nghiền nhuyễn, Cmax và AUC giảm tương ứng là 21% và 16% khi so sánh với việc uống 2 viên nén 5 mg nguyên vẹn. Việc giảm của nồng độ thuốc trong máu không được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

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

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

Phân bố

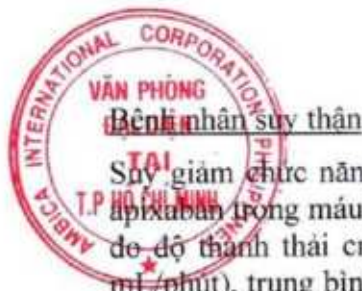
Tỉ lệ gắn kết với protein huyết tương ở người là khoảng 87%. Thể tích phân phối (Vss) là khoảng 21 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Apixaban có nhiều đường thải trừ. Trong số liều apixaban được sử dụng ở người, khoảng 25% được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa, với phần lớn được đào thải qua phân. Sự thải trừ apixaban qua thận chiếm khoảng 27% tổng lượng thanh thải. Các con đường thải trừ khác như bài tiết qua mật và trực tiếp qua ruột đã được quan sát thấy lần lượt trong các nghiên cứu lâm sàng và phi lâm sàng.

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

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



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

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (End Stage Renal Disease - ESRD), AUC của apixaban đã tăng 36% khi dùng một liều đơn apixaban 5 mg ngay sau khi thẩm tách máu, so với ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Việc thẩm tách máu, bắt đầu hai giờ sau khi dùng liều đơn apixaban 5 mg làm giảm AUC apixaban xuống 14% ở những đối tượng ESRD này, tương ứng với độ thanh thải qua thẩm tách của apixaban là 18 mL/phút. Do đó, thẩm tách máu có thể không phải là một phương pháp hữu hiệu để kiểm soát quá liều apixaban.

Bệnh nhân 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 suy gan trung bình, Child-Pugh B điểm 7 (n = 6) và điểm 8 (n = 2), đối chiếu với 16 đối tượng khỏe mạnh, dược động học và dược lực học của liều đơn apixaban 5 mg không bị thay đổi ở các đối tượng bị suy gan. Những thay đổi trong hoạt tính kháng yếu tố Xa và INR là tương đương nhau giữa những người bị suy gan nhẹ đến trung bình và những người khỏe mạnh.

Người cao tuổi

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

Giới tính

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

Nguồn gốc dân tộc và chủng tộc

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

Cân nặng cơ thể

Khi so sánh với những đối tượng có trọng lượng cơ thể từ 65 đến 85 kg, các đối tượng có trọng lượng cơ thể >120 kg có nồng độ apixaban trong máu thấp hơn khoảng 30% và trọng lượng cơ thể <50 kg có nồng độ apixaban trong máu cao hơn khoảng 30%.

Mối tương quan dược động học/dược lực học

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



14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì của thuốc.

Hạn dùng: 2 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

Cơ sở sản xuất: NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.

Địa chỉ: Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad. No: 299 81100 Duzce - Thổ Nhĩ Kỳ.