https://trungtamthuoc.com/

Rx

Supixa

Viên nén Apixaban 2,5 mg

Viên nén Apixaban 5 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức thuốc:

Viên nén Apixaban 2,5 mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần dược chất: Apixaban 2,5mg

Thành phần tá dược: Lactose Anhydrous, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulphate, Magnesium Stearate, Opadry II Complete Film Coating System32K520117 Yellow (Lactose Monohydrate, HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Triacetin, Iron Oxide Yellow).

Viên nén Apixaban 5 mg

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần dược chất: Apixaban 5 mg

Thành phần tá dược: Lactose Anhydrous, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulphate, Magnesium Stearate, Opadry II Complete Film Coating System 32K14834 Pink (Lactose Monohydrate, HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Triacetin, Iron Oxide Red).

Công thức hóa học: 1-(4-metoxyphenyl) -7-oxo-6- [-(2-oxopiperidin-1-yl) phenyl] -4, 5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c] pyridine-3-carboxamid.

Dạng bào chế:

Viên nén Apixaban 2,5 mg

Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, lồi hai mặt, khắc "C" trên một mặt và "73" trên mặt bên kia. Với đường kính ≈ 6,1mm và độ dày ≈ 3mm.

Viên nén Apixaban 5 mg

Viên nén bao phim màu hồng, hình thuôn dài, lồi hai mặt, khắc "C" trên một mặt và "74" trên mặt bên kia. Khoảng 9,95mm chiều dài và 5,35mm chiều rộng.

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 cục bộ thoáng qua (TIA); tuổi ≥ 75 tuổi; tăng huyết áp; đái tháo đường; suy tim có triệu chứng (≥ độ II theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York - NYHA).

https://trungtamthuoc.com/

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

Cách dùng và liều dùng:

Liều dùng

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

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

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

Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp háng

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

Ở bệnh nhân trải qua phẫu thuật thay thế khớp gối

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

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

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

Giảm liều dùng

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

Điều trị nên được duy trì lâu dài.

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

Liều dùng apixaban được khuyến nghị để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và điều trị thuyên tắc phổi là 10 mg đường uống, ngày hai lần trong 7 ngày đầu tiên, sau đó là 5 mg đường uống ngày hai lần. Theo các hướng dẫn y khoa hiện hành, thời gian điều trị ngắn (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, ngày hai lần. Khi chỉ định phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, liều dùng 2,5 mg ngày hai lần nên được bắt đầu sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị với apixaban 5 mg ngày hai lần hoặc với thuốc kháng đông khác, như chỉ định trong Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Khuyến nghị về liều (VTEt)

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

https://trungtamthuoc.com/

tĩnh mạch sâu (DVT) và/hoặc thuyên tắc phổi (PE) sau khi hoàn tất 6 tháng điều trị DVT hoặc PE		

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

Quên dùng thuốc

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

Chuyển đổi

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

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

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

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

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

Người cao tuổi

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

Rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) - Không cần điều chỉnh liều, trừ khi đáp ứng các tiêu chí giảm liều dùng (xem *Giảm liều dùng*).

Suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình, khuyến cáo như sau:

- Để phòng ngừa VTE trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị DVT, điều trị PE và phòng ngừa DVT và PE tái phát (TVEt), không cần điều chỉnh liều dùng.
- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị NVAF và creatinin huyết thanh ≥1,5 mg / dL (133 micromol / L) và có tuổi ≥80 hoặc cân nặng ≤60 kg, cần giảm liều dùng theo mô tả ở trên. Trong trường hợp không có các tiêu chí giảm liều dùng khác (tuổi, cân nặng), không cần điều chỉnh liều dùng.

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

- Để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT),

https://trungtamthuoc.com/

điều trị thuyên tắc phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (VTEt), apixaban phải được sử dụng thận trọng;
- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), bệnh nhân nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg, ngày 2 lần.
Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <15 mL/phút, hoặc ở bệnh nhân trải qua lọc máu, do đó apixaban không được khuyến cáo.

Suy gan

Chống chỉ định dùng apixaban ở bệnh nhân mắc bệnh gan có kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.
Thuốc này không được khuyến cáo dùng cho 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 alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) tăng > 2 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin toàn phần ≥ 1,5 x ULN đã được loại ra trong các nghiên cứu lâm sàng. Do đó, apixaban phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này. Trước khi bắt đầu cho dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

Cân nặng cơ thể

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị thuyên tắc phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi (VTEt) - Không cần điều chỉnh liều.
Rung nhĩ không do bệnh van tim - Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn tiêu chí giảm liều dùng.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân làm thủ thuật cắt đốt qua catheter (Rung nhĩ không do bệnh van tim).

Bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng apixaban trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter.

Bệnh nhân được thực hiện sốc điện chuyển nhịp (cardioversion).

Có thể bắt đầu hoặc tiếp tục dùng apixaban cho bệnh nhân NVAF cần phải sốc điện chuyển nhịp.
Với bệnh nhân trước đây chưa được điều trị bằng thuốc kháng đông, nên cân nhắc loại trừ cục máu đông trong tâm nhĩ trái bằng một phương pháp có hướng dẫn bằng hình ảnh (ví dụ: siêu âm tim qua thực quản (Transesophageal Echocardiography-TEE) hoặc chụp cắt lớp điện toán (Computed Tomographic-CT) trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp, theo các hướng dẫn y khoa đã được thiết lập.
Đối với các bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng apixaban, nên dùng liều 5 mg hai lần một ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp để đảm bảo tác dụng chống đông máu đầy đủ. Nên giảm phác đồ liều xuống 2,5mg apixaban dùng hai lần một ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) nếu bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí giảm liều.
Nếu cần sốc điện chuyển nhịp trước khi dùng 5 liều apixaban, nên dùng liều tấn công 10 mg, sau đó là 5 mg hai lần một ngày. Phác đồ liều nên được giảm xuống một liều tấn công 5 mg sau đó là 2,5 mg hai lần một ngày nếu bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí để giảm liều (xem

https://trungtamthuoc.com/

các phần *Giảm liều dùng và Suy thận* ở trên). Nên dùng liều tấn công tối thiểu 2 giờ trước khi sốc điện chuyển nhịp.

Với tất cả bệnh nhân được sốc điện chuyển nhịp, phải xác nhận bệnh nhân đã dùng apixaban theo toa thuốc trước khi thực hiện sốc điện chuyển nhịp. Khi ra quyết định về việc khởi đầu điều trị và thời gian điều trị thì cần phải xem xét các khuyến cáo hướng dẫn đã có về điều trị kháng đông ở bệnh nhân được sốc điện chuyển nhịp.

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

Có ít kinh nghiệm về việc điều trị bằng apixaban ở mức liều khuyến nghị cho bệnh nhân NVAF khi sử dụng phối hợp với thuốc kháng tiểu cầu ở bệnh nhân bị ACS và/hoặc được làm PCI sau khi cầm máu.

Bệnh nhân nhi

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

Cách dùng

Dùng đường uống

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

Với bệnh nhân không thể nuốt cả viên, viên nén apixaban có thể được nghiền nát và khuấy vào nước, hoặc glucose 5% trong nước (G5W), hoặc nước táo hoặc trộn với táo xay nhuyễn và uống ngay. Thay vào đó, viên nén apixaban cũng có thể được nghiền nát và khuấy vào 60 mL nước hoặc G5W và cho dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày.

Viên nén apixaban được nghiền nát thì ổn định trong nước, G5W, nước táo và táo xay nhuyễn trong tối đa 4 giờ.

Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.
- Bệnh nhân đang bị xuất huyết đáng kể trên lâm sàng.
- Bệnh gan liên quan đến rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng.
- Tổn thương hoặc ở tình trạng được coi là yếu tố nguy cơ đáng kể gây xuất huyết nghiêm trọng, gồm đang viêm loét đường tiêu hóa hoặc gần đây, khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, tổn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc mắt gần đây, xuất huyết nội sọ gần đây, giãn tĩnh mạch thực quản đã biết hoặc nghi ngờ, dị dạng động tĩnh mạch, phình mạch máu hoặc các bất thường mạch máu trong cột sống hoặc nội sọ nghiêm trọng.
- Dùng đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông máu nào khác như heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin,...), dẫn xuất heparin (fondaparinux,...), thuốc chống đông máu đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran,...) trừ những trường hợp chuyển đổi thuốc kháng đông cụ thể khi UFH với liều cần thiết để mở tĩnh mạch trung tâm hoặc catheter động mạch hoặc khi dùng UFH trong khi làm thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

https://trungtamthuoc.com/

Nguy cơ xuất huyết

Giống như những loại thuốc kháng đông khác, bệnh nhân dùng apixaban cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Nên sử dụng thuốc thận trọng trong các tình trạng có tăng nguy cơ xuất huyết. Cần ngừng dùng apixaban nếu xảy ra xuất huyết nghiêm trọng.

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

Có một loại thuốc làm đảo ngược hoạt tính kháng yếu tố Xa của apixaban.

Tương tác với các thuốc khác ảnh hưởng đến cầm máu

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

Việc sử dụng đồng thời apixaban với thuốc kháng tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (selective serotonin reuptake inhibitor - SSRI) hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor - SNRI), hoặc thuốc kháng viêm không steroid (Non-Steroidal Antin-Inflammatory Drug - NSAID), bao gồm acid acetylsalicylic.

Sau phẫu thuật, không khuyến cáo dùng các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác đồng thời với apixaban.

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

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

Một nghiên cứu lâm sàng đã thu tuyển các bệnh nhân bị rung nhĩ kèm theo hội chứng mạch vành cấp (ACS) và/hoặc được làm can thiệp mạch vành qua da (PCI) và một giai đoạn điều trị theo kế hoạch bằng một loại thuốc ức chế P2Y12, có hoặc không có Aspirin và thuốc kháng đông đường uống (apixaban hoặc VKA), trong 6 tháng. Sử dụng đồng thời Aspirin đã làm tăng nguy cơ bị xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH (Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu) hoặc xuất huyết không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (Clinically Relevant Non-Major-CRNM) ở các đối tượng được điều trị bằng apixaban, từ 16,4% một năm lên 33,1% một năm.

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

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

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

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

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

Bệnh nhân có hội chứng kháng phospholipid

Các thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp (Direct acting Oral Anticoagulant-DOAC) bao gồm apixaban không được khuyến nghị cho bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán có hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với bệnh nhân có bộ ba dương tính (với các kháng thể chống đông máu lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng các DOAC có thể liên quan đến tăng tỷ lệ xảy ra các biến cố huyết khối tái phát so với dùng liệu pháp đối kháng vitamin K.

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

Apixaban cần được ngưng sử dụng ít nhất 48 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật theo chương trình hoặc thủ thuật xâm lấn có nguy cơ gây xuất huyết trung bình hoặc cao. Điều đó bao gồm các can thiệp mà xác suất xuất huyết đáng kể về mặt lâm sàng không thể loại trừ được hoặc có nguy cơ xuất huyết không thể chấp nhận được.

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

Nếu không thể trì hoãn phẫu thuật hoặc thủ thuật xâm lấn, cần cẩn trọng và lưu ý đến nguy cơ gia tăng xuất huyết. Nguy cơ xuất huyết này cần được cân nhắc so với tính cấp thiết của can thiệp.

Apixaban cần được bắt đầu cho dùng lại càng sớm càng tốt sau thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu đầy đủ (đối với sốc điện chuyển nhịp).

Đối với bệnh nhân trải qua thủ thuật cắt đốt qua catheter để điều trị rung nhĩ, không cần ngưng điều trị bằng apixaban.

Ngưng thuốc tạm thời

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

Chọc dò hoặc gây tê tủy sống/ ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê trục não tủy (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng đông để phòng ngừa các biến chứng thuyên tắc huyết khối có nguy cơ bị khối tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống, tình trạng này có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ của những biến cố này có thể tăng lên do việc đặt catheter khoang ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc dùng đồng thời với các thuốc khác có ảnh hưởng đến đông máu. Catheter trong khoang ngoài màng cứng hoặc khoang dưới nhện phải được tháo bỏ ít nhất 5 giờ trước khi dùng liều apixaban đầu tiên. Nguy cơ đó có thể cũng tăng do chọc dò ngoài màng cứng hoặc tủy sống gây chấn thương hay chọc nhiều lần. Bệnh nhân cần được giám sát thường xuyên để tìm

https://trungtamthuoc.com/

những dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương thần kinh (ví dụ: tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu ghi nhận tổn thương thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp vào trục não tủy, bác sĩ cần xem xét lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân được dùng thuốc kháng đông hoặc ở bệnh nhân sẽ được dùng thuốc kháng đông để dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng apixaban với việc đặt catheter khoang ngoài màng cứng hoặc khoang dưới nhện. Trong trường hợp có nhu cầu như thế và dựa trên những đặc điểm dược động học tổng quát của apixaban, cần một khoảng thời gian 20-30 giờ (tức là 2 lần thời gian bán thải) giữa liều apixaban cuối cùng và thời điểm rút catheter và bỏ qua ít nhất một liều dùng trước khi rút ống dẫn lưu. Có thể dùng liều apixaban tiếp theo ít nhất 5 giờ sau khi rút ống dẫn lưu. Giống như tất cả các thuốc kháng đông mới, có rất ít kinh nghiệm về gây tê vào trục não tủy và đo đó nên cực kỳ cẩn trọng khi dùng apixaban trong trường hợp gây tê vào trục não tủy.

Các bệnh nhân thuyên tắc phổi với huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần điều trị tiêu huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi.

Không nên dùng apixaban thay cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân bị thuyên tắc phổi có huyết động không ổn định hoặc có thể được điều trị tiêu huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi vì chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu lực của apixaban trong các tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến

Bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến có thể có nguy cơ cao gặp phải cả biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và xuất huyết. Khi cân nhắc dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) hoặc điều trị thuyên tắc phổi (PE) ở bệnh nhân ung thư, cần đánh giá cẩn thận lợi ích so với nguy cơ.

Bệnh nhân suy thận

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

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

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

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

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

Cân nặng cơ thể

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

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân suy gan

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

Không nên dùng cho 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 (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin toàn phần ≥ 1,5 x ULN đã bị loại ra khỏi các nghiên cứu lâm sàng. Vì vậy apixaban nên được sử dụng thận trọng cho nhóm bệnh nhân này. Trước khi bắt đầu cho dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

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

Không khuyến cáo dùng apixaban cho bệnh nhân đang được điều trị toàn thân đồng thời với các thuốc ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ, ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và thuốc ức chế enzym HIV protease (ví dụ, ritonavir). Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ apixaban trong máu lên gấp 2 lần, hoặc nhiều hơn trong trường hợp có thêm các yếu tố làm tăng nồng độ apixaban trong máu (ví dụ, suy thận nặng).

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

Dùng đồng thời apixaban với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (ví dụ, rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc cỏ St. John) có thể khiến nồng độ apixaban trong máu giảm ~50%. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, đã quan sát thấy hiệu lực giảm và nguy cơ xuất huyết cao hơn khi cho dùng đồng thời apixaban với các thuốc gây cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp so với khi chỉ cho dùng apixaban.

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

- Đối với phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật theo chương trình để thay thế khớp háng hoặc khớp gối, phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, nên thận trọng khi sử dụng apixaban.
- Đối với điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và điều trị thuyên tắc phổi, không nên sử dụng apixaban do tính hiệu lực có thể bị ảnh hưởng.

Phẫu thuật gãy xương khớp háng.

Apixaban chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân trải qua phẫu thuật điều trị gãy xương khớp háng để đánh giá tính hiệu lực và an toàn ở các bệnh nhân này. Do đó, không khuyến cáo dùng cho các bệnh nhân này.

Các chỉ số xét nghiệm

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

Thông tin về tá dược

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về tình trạng không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong một viên nén, tức là về cơ bản "không chứa natri".

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

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 hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính đối với chức năng sinh sản. Apixaban không được khuyến cáo dùng trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Việc apixaban và các chất chuyển hóa có bài biết vào sữa mẹ chưa được xác định. Dữ liệu hiện có trên động vật cho thấy apixaban có bài tiết qua sữa. Trong sữa chuột, tỷ lệ thuốc trong sữa so với trong huyết tương cao (Cmax khoảng 8, AUC khoảng 30), có thể do quá trình vận chuyển tích cực vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Cần quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng apixaban.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật sử dụng apixaban cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Tương tác thuốc, tương kỵ thuốc.

Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

Phối hợp apixaban với ketoconazol (400 mg x 1 lần / ngày), một thuốc ức chế mạnh 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 khuyến cáo sử dụng apixaban ở những bệnh nhân đang điều trị đường toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, chẳng hạn như thuốc điều trị nấm-azol (ví dụ: ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và thuốc ức chế protease HIV (như ritonavir).

Các thuốc không được coi là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp, (như diltiazem, naproxen, clarithromycin, amiodaron, verapamil và quinidin) dự kiến sẽ làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Không cần hiệu chỉnh liều apixaban khi dùng chung với các thuốc không phải là chất ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp. Như diltiazem (360 mg 1 lần/ngày), được coi là một chất ức chế CYP3A4 trung bình và ức chế P-gp yếu, dẫn đến tăng 1,4 lần AUC trung bình của apixaban và tăng 1,3 lần Cmax. Naproxen (500 mg, liều duy nhất), một thuốc ức chế P-gp nhưng không ức chế CYP3A4, dẫn đến tăng 1,5 lần và 1,6 lần AUC trung bình của apixaban và Cmax tương ứng. Clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày), một thuốc ức chế P-gp và một chất ức chế mạnh CYP3A4, làm tăng 1,6 lần và 1,3 lần AUC và Cmax trung bình của apixaban tương ứng.

Thuốc cảm ứng CYP3A4 và P-gp

Dùng chung apixaban với rifampicin, chất cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến giảm tương ứng 54% và 42% AUC trung bình của apixaban và Cmax. Việc sử dụng đồng thời apixaban với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp khác (như phenytoin,

https://trungtamthuoc.com/

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 như vậy, tuy nhiên ở những bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với chất cảm ứng mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, nên sử dụng thận trọng để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim và để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi. Apixaban không được khuyến cáo để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc 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 chống kết tập tiểu cầu, SSRIs / SNRIs và NSAIDs

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

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

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

Apixaban sử dụng đồng thời với clopidogrel (75 mg, 1 lần/ngày) hoặc kết hợp clopidogrel 75 mg và aspirin 162 mg, 1 lần/ngày, hoặc với prasugrel (60 mg sau đó 10 mg 1 lần/ngày) trong các nghiên cứu pha I không cho thấy tăng thời gian chảy máu , hoặc tăng ức chế kết tập tiểu cầu có liên quan so với việc sử dụng các thuốc chống kết tập tiểu cầu mà không có apixaban. Các xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) tăng phù hợp với tác dụng apixaban khi dùng đơn lẻ.

Naproxen (500 mg), một thuốc ức chế P-gp, làm tăng tương ứng AUC và Cmax trung bình của apixaban gấp 1,5 lần và 1,6 lần. Kết quả các xét nghiệm đông máu tăng tương ứng được quan sát thấy ở apixaban. Không có thay đổi nào được quan sát thấy về tác dụng của naproxen lên sự kết tập tiểu cầu do acid arachidonic gây ra và 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.

Dù có những phát hiện này, có thể có những người có đáp ứng dược lực rõ rệt hơn khi dùng chung thuốc chống kết tập tiểu cầu với apixaban. Apixaban nên được sử dụng thận trọng khi dùng chung với SSRI / SNRI hoặc NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic) vì những thuốc này làm tăng nguy cơ chảy máu. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp, sự gia tăng đáng kể nguy cơ chảy máu đã được báo cáo khi kết hợp bộ ba apixaban, aspirin và clopidogrel.

Các sản phẩm thuốc liên quan đến xuất huyết nghiêm trọng không được khuyến cáo dùng đồng thời với apixaban, chẳng hạn như: thuốc làm tiêu huyết khối, thuốc 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 chung với atenolol hoặc famotidine. Dùng chung apixaban 10 mg với atenolol 100 mg không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến dược động học của apixaban. Sau khi sử dụng hai sản phẩm cùng nhau, AUC và Cmax trung bình của apixaban thấp hơn 15% và 18% so với khi dùng một mình. Việc sử dụng apixaban 10 mg với famotidine 40 mg không có ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của apixaban.

https://trungtamthuoc.com/

Ảnh hưởng của apixaban đối với các thuốc khác

Các nghiên cứu trên in vitro cho thấy apixaban không có tác dụng ức chế hoạt động của CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 hoặc CYP3A4 (IC50> 45 µM) và có tác dụng ức chế yếu đối với hoạt động của CYP2C19 (IC50> 20 µM) ở nồng độ lớn hơn đáng kể so với nồng độ đỉnh trong huyết tương trên bệnh nhân. Apixaban không cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4 / 5 ở nồng độ lên đến 20 µM. Do đó, apixaban được coi là không làm thay đổi độ thanh thải qua chuyển hóa của các thuốc dùng đồng thời được chuyển hóa bởi các enzym này. Apixaban không phải là chất ức chế đáng kể 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), 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

Dùng chung các liều duy nhất apixaban (10 mg) và naproxen (500 mg), một thuốc NSAID phổ biến, không ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của naproxen.

Atenolol

Dùng chung một liều duy nhất apixaban (10 mg) và 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 thuốc

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

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Apixaban không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt về tính an toàn

Tính an toàn của apixaban đã được nghiên cứu trong 4 nghiên cứu lâm sàng pha III trên hơn 15.000 bệnh nhân: hơn 11.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu trên bệnh nhân rung nhĩ không do van tim và hơn 4.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, với thời gian dùng thuốc trung bình trung bình tương ứng là 1,7 năm và 221 ngày.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là xuất huyết, bầm tím, chảy máu cam và tụ máu (xem Bảng 2 để biết thông tin về tác dụng không mong muốn và tần suất theo chỉ định).

Trong các nghiên cứu phòng ngừa biến cố ở bệnh nhân rung nhĩ không do van tim, tỷ lệ tác dụng không mong muốn liên quan đến chảy máu khi dùng apixaban là 24,3% trong nghiên cứu so sánh apixaban với warfarin và 9,6% trong nghiên cứu so sánh apixaban với acid acetylsalicylic. Trong nghiên cứu so sánh apixaban với warfarin, tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa

https://trungtamthuoc.com/

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 thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, tỷ lệ tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 15,6% trong nghiên cứu so sánh apixaban với enoxaparin / warfarin và 13,3% trong nghiên cứu so sánh apixaban với giả dược.

Bảng các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 cho thấy các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất với quy ước như sau: rất thường gặp (≥ 1/10) thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10); ít gặp (≥ 1 / 1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥ 1 / 10.000 đến <1 / 1.000); rất hiếm gặp(<1 / 10.000); không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) từ các nghiên cứu phòng ngừa thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, rung nhĩ không do van tim và điều trị huyết khối tĩnh mạch.

Bảng 2:

Hệ cơ quan	Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do van tim (NVAF), có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ	Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), thuyên tắc phổi (PE), và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi.
Rối loạn hệ bạch huyết và máu		
Thiếu máu	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch		
Quá mẫn, dị ứng phù nề và sốc phản vệ	Ít gặp	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp *
Rối loạn hệ thần kinh		
Xuất huyết não†	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn mắt		
Xuất huyết mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn mạch máu		
Xuất huyết, tụ máu	Thường gặp	Thường gặp
Hạ huyết áp (bao gồm cả hạ huyết áp do thủ thuật)	Thường gặp	Ít gặp
Xuất huyết trong ổ bụng	Ít gặp	Không rõ
Rối loạn hộ hấp, lồng ngực và trung thất		
Chảy máu cam	Thường gặp	Thường gặp

https://trungtamthuoc.com/

Ho ra máu	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết đường hô hấp	Hiếm gặp	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa		
Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết tiêu hoá	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết do trĩ	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết miệng	Ít gặp	Thường gặp
Đại tiện ra máu	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết trực tràng, chảy máu chân răng	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau phúc mạc	Hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn gan mật		
Xét nghiệm chức năng gan bất thường: tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm máu, tăng bilirubin máu	Ít gặp	Ít gặp
Tăng gamma-glutamyltransferase	Thường gặp	Thường gặp
Tăng alanine aminotransferase	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn mô dưới da và da		
Phát ban da	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn mô liên kết và cơ xương		
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu		
Tiểu tiện ra máu	Thường gặp	Thường gặp
Rối loạn vú và hệ sinh sản		
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	Ít gặp	Thường gặp
Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc		
Chảy máu ở nơi dùng thuốc	Ít gặp	Ít gặp
Xét nghiệm		
Xét nghiệm máu ẩn dương tính	Ít gặp	Ít gặp
Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật		

https://trungtamthuoc.com/

Vết bầm tím	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau thủ thuật (bao gồm tụ máu sau thủ thuật, xuất huyết ở vết thương, tụ máu tại nơi châm kim lấy máu và xuất huyết tại vị trí đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết tại vết mổ (bao gồm tụ máu tại chỗ vết mổ), xuất huyết do phẫu thuật	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết do chấn thương	Ít gặp	Ít gặp

* Không có sự xuất hiện của ngứa toàn thân trong nghiên cứu CV185057 (phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu dài hạn)

† Thuật ngữ "Xuất huyết não" bao gồm tất cả các trường hợp xuất huyết trong sọ hoặc trong tủy sống (ví dụ: đột quỵ do xuất huyết hoặc xuất huyết não, xuất huyết tiểu não, xuất huyết não thất, hoặc xuất huyết dưới màng cứng).

Việc sử dụng apixaban có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ẩn hoặc chảy máu quá mức từ bất kỳ 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 theo vị trí và mức độ hoặc khả năng chảy máu.

** Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.*

Quá liều và cách xử trí

Không có thuốc giải độc cho apixaban. Dùng quá liều apixaban có thể dẫn đến nguy cơ chảy máu cao hơn. Trong trường hợp có biến chứng xuất huyết, phải ngừng điều trị và tìm ra nguyên nhân gây xuất huyết. Tiến hành điều trị thích hợp, ví dụ cầm máu trong phẫu thuật hay truyền huyết tương tươi đông lạnh nên được xem xét.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sử dụng apixaban đường uống ở người khỏe mạnh với liều lên đến 50 mg mỗi ngày trong 3 đến 7 ngày (25 mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày hoặc 50 mg một lần mỗi ngày trong 3 ngày) không có tác dụng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

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

Nếu không thể kiểm soát chảy máu đe dọa đến tính mạng bằng các biện pháp trên, có thể cân nhắc sử dụng phức hợp prothrombin đậm đặc hoặc yếu tố VII tái tổ hợp. Đã ghi nhận sự đảo ngược các tác dụng lực của apixaban, như thể hiện bởi các thay đổi trong xét nghiệm sản sinh thrombin ở cuối quá trình truyền và đạt giá trị ban đầu trong vòng 4 giờ sau khi bắt

https://trungtamthuoc.com/

đầu quá trình truyền phức hợp prothrombin đậm đặc 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 phức hợp prothrombin đậm đặc 4 yếu tố để đảo ngược quá trình xuất huyết trên những bệnh nhân dùng apixaban. Hiện chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp ở các bệnh nhân dùng apixaban, có thể cân nhắc và điều chỉnh lại liều cho yếu tố VIIa tái tổ hợp tuỳ thuộc vào sự cải thiện của tình trạng xuất huyết.

Tùy thuộc vào tình trạng sẵn có của cơ sở, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia đông máu trong trường hợp xuất huyết nghiêm trọng.

Thẩm tách máu làm giảm 14% AUC của apixaban ở những đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), khi dùng một liều apixaban 5 mg duy nhất đường uống. Do đó, thẩm tách máu nhiều khả năng không phải là cách hiệu quả để điều trị quá liều apixaban.

Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: B01AF02

Cơ chế tác dụng

Apixaban là một chất dùng qua đường uống ức chế mạnh, trực tiếp, thuận nghịch và có tính chọn lọc cao tại vị trí tác động của yếu tố Xa. Apixaban không đòi hỏi phải có antithrombin III để có tác dụng chống đông máu. Apixaban ức chế yếu tố Xa tự do, yếu tố Xa đã gắn huyết khối và prothrombinase. Apixaban không có tác động trực tiếp lên kết tập tiểu cầu nhưng gián tiếp ức chế kết tập tiểu cầu khởi phát bởi thrombin. Bằng cách ức chế yếu tố Xa, apixaban ngăn cản sự hình thành thrombin và sự phát triển cục máu đông. Các nghiên cứu lâm sàng của apixaban trên mô hình động vật đã chứng minh hiệu lực chống đông máu trong ngăn ngừa huyết khối ở động mạch và tĩnh mạch tại những liều vẫn bảo toàn sự cầm máu.

Tác động dược lực học

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

Apixaban cũng thể hiện hoạt tính kháng yếu tố Xa, bằng chứng là việc giảm hoạt tính của enzym yếu tố Xa trong nhiều bộ kit thương mại kháng yếu tố Xa, tuy nhiên kết quả giữa các bộ kit là khác nhau. Chỉ có sẵn dữ liệu từ nghiên cứu 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

https://trungtamthuoc.com/

thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối, các kết quả cho thấy mức độ giao động từ đỉnh đến đáy là dưới 1,6 lần. Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dùng apixaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân, các kết quả cho thấy mức độ giao động từ đỉnh đến đáy là dưới 1,7 lần. Ở bệnh nhân dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi hoặc phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi, các kết quả cho thấy mức độ giao động từ đỉnh đến đáy là dưới 2,2 lần.

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

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

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

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

Hiệu lực và an toàn lâm sàng

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

https://trungtamthuoc.com/

Chương trình thử nghiệm lâm sàng của apixaban được thiết kế để chứng minh tính hiệu lực và an toàn của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối mĩnh 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 bố ngẫu nhiên vào hai nghiên cứu then chốt, mù đôi, đa quốc gia so sánh apixaban 2,5mg dùng đường uống ngày hai lần (4.236 bệnh nhân) hoặc enoxaparin 40mg 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 (≤ 60kg), 1.495 bệnh nhân (743 trong nhóm apixanban) có BMI ≥ 33kg/m^2, và 415 bệnh nhân (203 trong nhóm apixanban) 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 2,5mg qua đường uống ngày 2 lần (po bid) hoặc enoxaparin 40mg tiêm dưới da ngày 1 lần (sc od). Liều apixaban đầu tiên được cho dùng 12 đến 24 giờ sau phẫu thuật, trong khi enoxaparin được bắt đầu cho dùng đến 15 giờ trước phẫu thuật. Cả apixaban và enoxaparin đều được cho dùng trong 32-38 ngày trong nghiên cứu ADVANCE-3 và trong 10-14 ngày trong nghiên cứu ADVANCE-2.

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

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

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

Nghiên cứu	**ADVANCE-3 (Khớp háng)**			**ADVANCE-2 (Khớp gối)**		
Điều trị nghiên cứu Liều dùng Thời gian điều trị	Apixaban 2,5mg Đường uống Ngày 2 lần 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 40mg Tiêm dưới da Ngày 1 lần 35 ± 3 ngày	Giá trị p	Apixaban 2,5mg Đường uống Ngày 2 lần 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40mg Tiêm dưới da Ngày 1 lần 12 ± 2 ngày	Giá trị p
Tổng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/tử vong do mọi nguyên nhân						
Số lượng biến cố/đối tượng Tỷ lệ biến cố	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%		147/976 15,06%	243/997 24,37%	
Nguy cơ tương đối (Ralative risk) CI 95%	0,36 (0,22; 0,54)		< 0,0001	0,62 (0,51; 0,74)		< 0,0001
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

https://trungtamthuoc.com/

Tỷ lệ biến cố	0,45%	1,14%		1,09%	2,17%	
Nguy cơ tương đối (Ralative risk) CI 95%	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Tiêu chí đánh giá về độ an toàn đối với xuất huyết nghiêm trọng, một tiêu chí tổng hợp của xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết CRNM và tất cả các loại xuất huyết cho thấy tỷ lệ tương tự ở các bệnh nhân được điều trị với apixaban 2,5mg so với enoxaparin 40mg (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 2,5mg Đường uống Ngày 2 lần 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 40mg Tiêm dưới da Ngày 1 lần 35 ± 3 ngày	Apixaban 2,5mg Đường uống Ngày 2 lần 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40mg Tiêm dưới da Ngày 1 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	311 (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%)
Tử vong	0	0	0	0
Nghiêm trọng+ CRNM	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Tổng cộng	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

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

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

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

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

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

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

Tổng cộng 23.799 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong chương trình lâm sàng (ARISTOTLE: apixaban so với warfarin, AVERROSES: Apixaban so với Aspirin) bao gồm 11.927 được phân bố ngẫu nhiên dùng apixaban. Chương trình được thiết kế để chứng

https://trungtamthuoc.com/

minh tính hiệu lực và an toàn của apixaban để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) và có thêm một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, như:

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

Nghiên cứu ARISTOTLE

Trong nghiên cứu Aristotle tổng cộng 18.201 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho điều trị mù đôi với apixaban 5mg ngày hai lần (hoặc 2,5mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [4,7%]) hoặc warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0), bệnh nhân được cho dùng hoạt chất nghiên cứu trong trung bình 20 tháng. Tuổi trung bình là 69,1 năm, điểm $CHADS_2$ trung bình là 2,1 và 18,9% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

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

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

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

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

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

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

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

	Apixaban N = 9.088 n (%/năm)	**Warfarin N = 9.052 n (%/năm)**	**Tổng số nguy cơ (Hazard radio) (CI 95%)**	**Giá trị p**

https://trungtamthuoc.com/

Các tiêu chí về 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
Tiêu chí đánh giá khác				
Tử vong do mọi nguyên nhân	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0456
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)

**Không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng.

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

Kết quả về tính hiệu lực cho các phân nhóm được xác định trước, bao gồm điểm $CHADS_2$, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, tình trạng chức năng thận, bị đột quỵ hoặc TIA trước đó và bị bệnh tiểu đường là nhất quán với kết quả chính về tính hiệu lực cho toàn bộ nhóm nghiên cứu trong thử nghiệm.

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

Kết quả về xuất huyết nghiêm trọng cho các phân nhóm được xác định trước, bao gồm điểm $CHADS_2$, độ tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính, tình trạng chức năng thận, bị đột quỵ hoặc TIA trước đó và bị bệnh tiểu đường là nhất quán với kết quả cho toàn bộ nhóm nghiên cứu trong thử nghiệm.

Nghiên cứu AVERROES

Trong nghiên cứu AVERROES, tổng cộng 5.598 bệnh nhân được các nghiên cứu viên cho là không thích hợp với thuốc 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%] hoặc Aspirin. Aspirin được cho dùng ngày một lần với liều 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%) hoặc 324 mg (6,6%) tùy quyết định của nghiên cứu viên. Bệnh nhân được cho dùng hoạt chất trong trung bình 14 tháng. Tuổi trung bình là 69,9 năm, điểm $CHADS_2$ trung bình là 2,0 và 13,6% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

Lý do không thích hợp với liệu pháp thuốc đối kháng Vitamin K thường gặp trong nghiên cứu AVERROES bao gồm không thể/không có khả năng đạt được các giá trị INR trong phạm vi yêu cầu (42,6%), bệnh nhân từ chối điều trị với thuốc đối kháng vitamin K (37,4%), điểm $CHADS_2 = 1$ và bác sỹ không khuyến nghị dùng thuốc đối kháng vitamin K (21,3%), không dựa trên việc bệnh nhân tuân thủ hướng dẫn sử dụng thuốc đối kháng vitamin K (15,0%), và khó khăn/khó khăn dự đoán được khi liên lạc với bệnh nhân trong trường hợp thay đổi liều dùng khẩn cấp (11,7%).

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

https://trungtamthuoc.com/

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

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

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

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

*Đánh giá bằng phương pháp kiểm định tuần tự được thiết kế nhằm kiểm soát sai lầm loại 1 (type 1 error) toàn bộ trong thử nghiệm.

†Tiêu chí đánh giá phụ.

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

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

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

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

†Không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh nhân NVAF kèm theo ACS và/hoặc được làm PCI

AUGUSTUS, một thử nghiệm nhãn mở, ngẫu nhiên, có đối chứng, thiết kế giai thừa 2 trên 2, đã thu tuyển 4614 bệnh nhân NVAF là người bị ACS (43%) và/hoặc đã làm PCI (56%). Tất cả các bệnh nhân đã được điều trị cơ bản bằng thuốc ức chế P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) đã được kê đơn theo điều trị tiêu chuẩn tại địa phương.

https://trungtamthuoc.com/

Các bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên cho đến 14 ngày sau ACS và/hoặc PCI để dùng apixaban 5mg ngày hai lần (2,5mg hai lần nếu đáp ứng hai hoặc nhiều tiêu chí giảm liều; 4,2% số bệnh nhân đã dùng liều thấp hơn) hoặc VKA và dùng aspirin (81 mg ngày một lần) hoặc giả dược. Tuổi trung bình là 69,9 tuổi, 94% số bệnh nhân được phân ngẫu nhiên có điểm số CHA2DS2-VASc>2 và 47% số bệnh nhân có điểm số HAS-BLED > 3. Đối với các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để dùng VKA, tỷ lệ thời gian trong khoảng trị liệu (TTR) (INR 2-3) là 56%, với 32% số thời gian dưới TTR và 12% số thời gian trên TTR.
Mục tiêu chính của AUGUSTUS là nhằm đánh giá tính an toàn, với tiêu chí đánh giá chính là xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH hoặc xuất huyết CRNM. Khi so sánh apixaban với VKA, tiêu chí đánh giá tính an toàn chính là xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH hoặc xuất huyết CRNM ở tháng thứ 6 đã xảy ra ở 241 (10,5%) bệnh nhân và 332 (14,7%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh apixaban và trong nhánh VKA (HR = 0,69; CI 95%: 0,58; 0,82; p 2 phía < 0,0001 với tính không kém hơn và p < 0,0001 với tính ưu việt hơn). Đối với VKA, các phân tích bổ sung sử dụng các phân nhóm theo TTR cho thấy rằng tỷ lệ xuất huyết cao nhất đã đi kèm với điểm tứ phân vị thấp nhất của TTR. Tỷ lệ xuất huyết giữa apixaban và điểm tứ phân vị cao nhất của TTR là tương tự nhau.

Trong so sánh Aspirin với giả dược, tiêu chí đánh giá tính an toàn chính là xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH hoặc xuất huyết CRNM ở tháng thứ 6 đã xảy ra ở 367 (16,1%) bệnh nhân và 204 (9,0%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh aspirin và trong nhánh giả dược (HR = 1,88; CI 95%: 1,58; 2,23; p 2 phía < 0,0001).

Cụ thể là ở các bệnh nhân được điều trị bằng apixaban, xuất huyết nghiêm trọng hoặc xuất huyết CRNM đã xảy ra ở 157 (13,7%) bệnh nhân và 84 (7,4%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh aspirin và trong nhánh giả dược. Ở các bệnh nhân được điều trị bằng VKA, xuất huyết nghiêm trọng hoặc xuất huyết CRNM đã xảy ra ở 208 (18,5%) bệnh nhân và 122 (10,8%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh Aspirin và trong nhánh giả dược.

Các tác dụng điều trị khác đã được đánh giá như một mục tiêu phụ của nghiên cứu, với các tiêu chí đánh giá tổng hợp.

Trong so sánh apixaban với VKA, tiêu chí đánh giá tổng hợp là tử vong hoặc tái nhập viện đã xảy ra ở 541 (23,5%) bệnh nhân và 632 (27,4%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh apixaban và trong nhánh VKA. Tiêu chí đánh giá tổng hợp là tử vong hoặc biến cố thiếu máu cục bộ (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, thuyên tắc stent hoặc tái thông mạch khẩn cấp) đã xảy ra ở 170 (7,4%) bệnh nhân và 182 (7,9%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh apixaban và trong nhánh VKA.

Trong so sánh aspirin so với giả dược, tiêu chí đánh giá tổng hợp và tử vong và tái nhập viện đã xảy ra ở 604 (26,2%) bệnh nhân và 569 (24,7%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh aspirin và trong nhánh giả dược. Tiêu chí đánh giá tổng hợp là tử vong hoặc biến cố thiếu máu cục bộ (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, thuyên tắc stent hoặc tái thông mạch khẩn cấp) đã xảy ra ở 163 (7,1%) bệnh nhân và 189 (8,2%) bệnh nhân lần lượt trong nhánh aspirin và trong nhánh giả dược.

Bệnh nhân được sốc điện chuyển nhịp

EMANATE, một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, thu tuyển 1500 bệnh nhân chưa bao giờ dùng thuốc kháng đông qua đường uống hoặc đã được điều trị trước đó ít hơn 48 giờ và

https://trungtamthuoc.com/

được lên lịch sốc điện chuyển nhịp cho bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF). Bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để dùng apixaban hoặc herparin và/hoặc VKA để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Sốc điện chuyển nhịp bằng điện hoặc bằng thuốc được tiến hành sau tối thiểu 5 liều 5 mg apixaban hai lần một ngày (hoặc 2,5 mg hai lần hàng ngày ở một số bệnh nhân hoặc tối thiểu 2 giờ sau một liều tấn công 10 mg (hoặc một liều tấn công 5 mg ở một số bệnh nhân) nếu cần sốc điện chuyển nhịp sớm hơn. Trong nhóm dùng apixaban, 342 bệnh nhân được cho dùng một liều tấn công (331 bệnh nhân được cho dùng liều 10 mg và 11 bệnh nhân được cho dùng liều 5 mg).

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

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

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

<u>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị thuyên tắc phổi (PE) và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt).</u>

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

<u>Nghiên cứu AMPLIFY</u>

Trong nghiên cứu AMPLIFY tổng cộng 5.395 bệnh nhân được phân bố 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 $\geq$ 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 thời gian trong phạm vi trị liệu (INR 2,0-3,0) trung bình là 60,9. Apixaban cho thấy giảm biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng tái phát hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch qua các mức TTR trung tâm khác nhau; trong tứ phân vị cao nhất của TTR

https://trungtamthuoc.com/

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

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

Bảng 10: Kết quả về tính hiệu lực trong nghiên cứu APPLIFY

	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 đến VTE	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT)	20 (0,7)	33 (1,2)	
Thuyên tắc phổi (PE)	27 (1,0)	23 (0,9)	
Tử vong liên quan đến VTE	12 (0,4)	15 (0,6)	
VTE hoặc tử vong do mọi nguyên nhân	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
VTE hoặc tử vong liên quan đến tim mạch	61 (2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
VTE, tử vong liên quan đến VTE hoặc xuất huyết nghiêm trọng	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

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

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

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

Bảng 11: Kết quả về xuất huyết trong nghiên cứu APPLIFY

	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)
Nhẹ	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Tất cả	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Xuất huyết nghiêm trọng đã được kết luận và xuất huyết CRNM tại bất kỳ vị trí phẫu thuật nào nhìn chung đều thấp hơn trong nhóm apixaban so với nhóm enoxaparin/warfarin. Xuất

https://trungtamthuoc.com/

huyết tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH đã được kết luận xảy ra ở 6 (0,2%) bệnh nhân điều trị bằng apixaban và 17 (0,6%) bệnh nhân điều trị bằng enoxaparin/warfarin.

Nghiên cứu AMPLIFY-EXT

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

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

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

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

	Apixaban 2,5mg (N=840)	**Apixaban 5,0mg (N=813)**	**Giả dược (N=829)**	**Nguy cơ tương đối (Relative risk) (CI 95%)**	
				Apixaban 2,5mg so với giả dược	**Apixaban 5,0mg 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)ᵀ	0,19 (0,11; 0,33) ᵀ
Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT)*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Thuyên tắc phổi (PE)*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
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 hoặc tử vong liên quan đến tim mạch	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10;0,32)	0,19 (0,11;0,33)
Huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong†	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
Thuyên tắc phổi không gây tử vong†	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
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)

ᵀ Giá trị p < 0,0001

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

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

https://trungtamthuoc.com/

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

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

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

	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)
Nhẹ	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; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

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

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 uống viên nén. Uống cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến AUC hoặc Cmax của apixaban ở liều 10 mg. Apixaban có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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

Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nhỏ trong 30 mL nước, nồng độ thuốc trong máu là tương tự với nồng độ thuốc trong máu khi dùng 2 viên nén 5 mg nguyên viên. Sau khi uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát với 30 g táo nghiền nhuyễn, Cmax và AUC lần lượt thấp hơn 21% và 16% khi so sánh với uống 2 viên nén 5 mg nguyên viên. Sự giảm nồng độ thuốc này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

https://trungtamthuoc.com/

Sau khi dùng viên nén apixaban 5 mg nghiền nhỏ, phân tán trong 60 mL D5W và đưa qua ống thông mũi dạ dày, nồng độ thuốc tương đương với nồng độ thuốc trong máu đã thấy trong các thử nghiệm lâm sàng khác trên các đối tượng khỏe mạnh dùng đường uống một liều 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 thấp hơn của apixaban.

Phân bố

Liên kết với protein huyết tương ở người là khoảng 87%. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng (Vss) là khoảng 21 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

Apixaban thải trừ qua nhiều con đường. Ở liều apixaban sử dụng trên người, khoảng 25% được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa, phần lớn được thải trừ qua phân. Thải trừ apixaban qua thận chiếm khoảng 27% tổng lượng thanh thải. Một phần bài tiết trực tiếp qua mật và ruột đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng.

Apixaban có độ thanh thải tổng cộng khoảng 3,3 L/giờ và thời gian bán thải khoảng 12 giờ. Sự khử nhóm O-demethyl và hydroxyl hóa ở gốc 3-oxopiperidinyl là những các phản ứng chuyển hóa chính. Apixaban được chuyển hóa chủ yếu qua CYP 3A4/5 và một phần nhỏ qua CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 và 2J2. Apixaban dạng chưa chuyển hóa là thành phần chính liên quan đến thuốc trong huyết tương ở người và không có chất chuyển hóa có hoạt tính trong máu. Apixaban là cơ chất của của các protein vận chuyển, P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Suy thận

Sự suy giảm chức năng thận không gây ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh của apixaban. Nồng độ trong máu của apixaban tăng tương ứng với độ suy giảm chức năng thận, được đánh giá qua 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. Suy thận không có ảnh hưởng rõ ràng 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 (ESRD), AUC của apixaban đã tăng 36% khi dùng một liều apixaban 5 mg duy nhất ngay sau khi thẩm tách máu, so với ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Thẩm phân máu hai giờ sau khi dùng một liều apixaban 5 mg, làm giảm 14% AUC của apixaban ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối này, tương ứng với độ thanh thải thẩm tách apixaban là 18 mL / phút. Do đó, thẩm tách máu không phải là biện pháp hiệu quả để xử trí 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 suy gan trung bình, Child-Pugh B điểm 7 (n = 6) và điểm 8 (n = 2), đối với 16 đối tượng khỏe mạnh, dược động học và dược lực học liều duy nhất của apixaban 5 mg không bị thay đổi ở người suy gan. Những thay đổi trong hoạt động kháng yếu tố Xa và INR có thể tương đương giữa những người bị suy gan nhẹ đến trung bình và những người khỏe mạnh.

https://trungtamthuoc.com/

Người già

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 Cmax.

Giới tính

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

Nguồn gốc dân tộc và chủng tộc

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

Trọng lượng cơ thể

So với nồng độ của apixaban ở những người có trọng lượng cơ thể từ 65 đến 85 kg, thì những người trọng lượng cơ thể > 120 kg có nồng độ thuốc trong máu thấp hơn khoảng 30% và những người có trọng lượng cơ thể <50 kg có nồng độ thuốc trong máu cao hơn khoảng 30%.

Mối tương quan dược động học/dược lực học

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

Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao phim.
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
**Không được dùng thuốc quá hạn sử dụng*

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:
Micro Labs Limited
Plot No. S-155 to S-159 & N1, Phase III & IV, Verna Industrial Estate, Verna Salcette Goa 403 722, Ấn Độ.