

Rx



XAGULANT – 2.5 MG

Viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Apixaban 2,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose Anhydrous, Cellulose Microcrystalline, Sodium Lauryl Sulphate, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Instacoat Universal Brown (A05R04319)

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Viên nén bao phim màu nâu, tròn, hai mặt lõm, có cạnh xiên, được khắc chữ **X 2** ở một mặt của viên nén và chữ **M** ở mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) ở bệnh nhân trưởng thành đã được phẫu thuật thay 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; bệnh 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), tắc mạch phổi (PE) và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi ở người lớn (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc đối với bệnh nhân tắc mạch phổi huyết động không ổn định).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

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

Liều khuyến cáo của apixaban là 2,5 mg dùng 2 lần/ngày đường uống. Nên dùng liều khởi

đầu 12 đến 24 giờ sau phẫu thuật.

Bác sĩ có thể xem xét lợi ích tiềm năng của việc dùng thuốc chống đông sớm hơn để dự phòng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cũng như nguy cơ xuất huyết sau phẫu thuật khi quyết định thời điểm dùng thuốc trong khoảng thời gian này.

Ở bệnh nhân được phẫu thuật thay khớp háng

Thời gian điều trị được khuyến cáo là 32 đến 38 ngày.

Ở bệnh nhân được phẫu thuật thay khớp gối

Thời gian điều trị được khuyến cáo 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 (NVA)

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

Giảm liều

Liều khuyến cáo của apixaban là 2,5 mg dùng 2 lần/ngày đường uống ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và có ít nhất hai trong các đặc điểm sau: tuổi ≥ 80 , thể trọng ≤ 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 tắc mạch phổi (PE) và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTE)

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

Liều khuyến cáo của apixaban để phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi là 2,5 mg dùng 2 lần/ngày đường uống. Khi có chỉ định phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi, nên bắt đầu dùng liều 2,5 mg, 2 lần/ngày sau khi hoàn thành 6 tháng điều trị bằng apixaban 5 mg, 2 lần/ngày hoặc với một thuốc chống đông khác, như được chỉ định trong Bảng 1 dưới đây (xem thêm phần Đặc tính dược lực học).

Bảng 1:

	Chế độ liều	Liều tối đa hàng ngày
Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi	10 mg, 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu tiên	20 mg
	sau đó là 5 mg, 2 lần/ngày	10 mg

Phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc tắc mạch phổi sau khi hoàn thành 6 tháng điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi	2,5 mg, 2 lần/ngày	5 mg
--	--------------------	------

Thời gian điều trị tổng thể nên được cá thể hóa theo từng bệnh nhân sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Quên liều

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ngay lập tức và sau đó tiếp tục dùng 2 lần/ngày như trước đó.

Chuyển đổi

Việc chuyển đổi điều trị từ thuốc chống đông đường tiêm sang viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg (và ngược lại) có thể được thực hiện vào lúc sử dụng liều kế tiếp theo phác đồ điều trị (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). Không nên sử dụng các thuốc này đồng thời.

Chuyển đổi từ điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K (VKA) sang viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg

Khi chuyển đổi bệnh nhân từ điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K (VKA) sang viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg, nên ngừng sử dụng warfarin hoặc ngừng điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K khác và bắt đầu sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg khi tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) < 2.

Chuyển đổi từ viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg sang điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K

Khi chuyển đổi bệnh nhân từ viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg sang điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K, nên tiếp tục sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg trong ít nhất 2 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K. Sau 2 ngày dùng đồng thời viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg với thuốc đối kháng vitamin K, nên xác định INR trước khi dùng liều viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg theo lịch trình tiếp theo. Nên tiếp tục dùng đồng thời viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg và thuốc đối kháng vitamin K cho đến khi INR \geq 2.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình, áp dụng các khuyến cáo sau đây:

- Để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị tắc mạch phổi (PE) và phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát (VTEt), không cần thiết điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) và có tuổi ≥ 80 hoặc thể trọng ≤ 60 kg, cần giảm liều và được mô tả ở trên. Trong trường hợp không có các tiêu chuẩn khác để giảm liều (tuổi, thể trọng), không cần thiết điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút), áp dụng các khuyến cáo sau đây (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học):

- Để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị tắc mạch phổi (PE) và phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát (VTEt), cần thận trọng khi sử dụng apixaban;
- Để phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim, bệnh nhân nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg, 2 lần/ngày.

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút, hoặc ở những bệnh nhân trải qua lọc máu, do đó không khuyến cáo dùng apixaban (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Suy gan

Chống chỉ định dùng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở những bệnh nhân bị bệnh gan có kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (xem phần Chống chỉ định).

Không khuyến cáo dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Cần thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child Pugh A hoặc B). Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Những bệnh nhân có enzym gan alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) tăng > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ lần giới hạn trên của mức bình thường đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở nhóm bệnh nhân này (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học). Trước khi bắt đầu sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg, nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan.

Thế trong

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 huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát (VTEt) - Không cần điều chỉnh liều (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF) - Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn các tiêu chí về giảm liều (xem *Giảm liều ở đầu phần Cách dùng, liều dùng*).

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

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 huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát (VTEt) – Không cần điều chỉnh liều (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) – Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn các tiêu chí về giảm liều (xem *Giảm liều* ở đầu phần Cách dùng, liều dùng).

Bệnh nhân được điều trị cắt đốt qua ống thông (rung nhĩ không do bệnh van tim)

Bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng apixaban trong khi được điều trị cắt đốt qua ống thông (xem phần Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bệnh nhân được điều trị chuyển nhịp tim (cardioversion)

Có thể bắt đầu hoặc tiếp tục dùng apixaban ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim cần phải chuyển nhịp.

Đối với những bệnh nhân trước đây chưa được điều trị bằng thuốc chống đông, cần xem xét loại trừ huyết khối tâm nhĩ trái bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận có hướng dẫn hình ảnh (ví dụ siêu âm tim qua thực quản (TEE) hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT)) trước khi chuyển nhịp tim, phù hợp với các hướng dẫn y khoa đã được thiết lập.

Đối với những bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng apixaban, nên dùng 5 mg, 2 lần/ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) trước khi chuyển nhịp tim để đảm bảo tác dụng chống đông đầy đủ (xem phần Đặc tính dược lực học). Nên giảm chế độ liều dùng xuống 2,5 mg apixaban, dùng 2 lần/ngày trong ít nhất 2,5 ngày (5 liều đơn) nếu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn giảm liều (xem các phần trên *Giảm liều* và *Suy thận*).

Nếu cần chuyển nhịp tim trước khi dùng 5 liều apixaban, nên dùng một liều tấn công 10 mg, sau đó là 5 mg, 2 lần/ngày. Nên giảm chế độ liều dùng xuống một liều tấn công 5 mg, sau đó là 2,5 mg, 2 lần/ngày nếu bệnh nhân đủ tiêu chuẩn giảm liều (xem các phần trên *Giảm liều* và *Suy thận*). Nên sử dụng liều tấn công ít nhất 2 giờ trước khi chuyển nhịp tim (xem phần Đặc tính dược lực học).

Phải xác nhận bệnh nhân đã dùng apixaban theo toa thuốc trước khi chuyển nhịp tim. Phải xem xét các khuyến cáo của hướng dẫn có uy tín về điều trị chống đông ở bệnh nhân đang được chuyển nhịp khi ra quyết định về việc bắt đầu điều trị và khoảng thời gian điều trị.

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và hội chứng mạch vành cấp (ACS) và/hoặc can thiệp mạch vành qua da (PCI)

Kinh nghiệm về việc điều trị bằng apixaban ở liều khuyến cáo cho bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim khi dùng kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp và/hoặc được can thiệp mạch vành qua da sau khi đạt được sự cầm máu còn hạn chế (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học).

Bệnh nhân nhĩ

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Hiện không có dữ liệu.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg nên được uống với nước, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên, có thể nghiền nát viên thuốc và pha với nước hoặc Dextrose 5% trong nước (D5W), hoặc nước ép táo hoặc trộn với táo xay nhuyễn và dùng ngay qua đường uống (xem phần Đặc tính dược động học). Một cách khác, có thể nghiền nát viên thuốc và pha vào 60 ml nước hoặc Dextrose 5% trong nước và cho dùng ngay qua ống thông mũi-dạ dày (xem phần Đặc tính dược động học). Thuốc đã được nghiền nát ổn định trong nước, Dextrose 5% trong nước, nước ép táo và táo xay nhuyễn trong tối đa 4 giờ.

Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác

Không có yêu cầu đặc biệt.

Bất kỳ phần thuốc nào không dùng hoặc vật liệu thải đi phải được loại bỏ theo đúng quy định của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ 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 (xem phần Đặc tính dược động học).
- Tồn thương hoặc ở tình trạng được xem 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, hiện diện khối u ác tính có nguy cơ xuất huyết cao, tổn thương não hoặc cột sống gần đây, phẫu thuật não, cột sống hoặc nhãn khoa 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 nghiêm trọng trong cột sống hoặc nội sọ.
- Điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác, ví dụ: heparin không phân đoạn (UFH), heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, dalteparin, v.v...), dẫn

xuất heparin (fondaparinux, v.v...), thuốc chống đông đường uống (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, v.v...) trừ những trường hợp chuyển đổi thuốc chống đông cụ thể (xem phần Cách dùng, liều dùng) hoặc khi heparin không phân đoạn được dùng với liều cần thiết để giữ cho ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm được thông thoáng hoặc khi heparin không phân đoạn được dùng trong quá trình cắt đốt qua ống thông để điều trị rung nhĩ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Cũng như với các thuốc chống đông khác, bệnh nhân dùng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Khuyến cáo cẩn thận trọng khi sử dụng trong các tình trạng tăng nguy cơ xuất huyết. Nên ngừng dùng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg nếu xảy ra xuất huyết nghiêm trọng (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc và Quá liều và cách xử trí).

Mặc dù điều trị bằng apixaban không đòi hỏi theo dõi nồng độ thường xuyên, nhưng xét nghiệm định lượng tính kháng yếu tố Xa có hiệu chuẩn có thể hữu ích trong các trường hợp đặc biệt khi việc biết được nồng độ apixaban trong máu có thể giúp đưa ra các quyết định lâm sàng, ví dụ quá liều và phẫu thuật khẩn cấp (xem phần Đặc tính dược lực học).

Hiện có một thuốc đảo ngược hoạt tính kháng yếu tố Xa của apixaban.

Tương tác với các thuốc khác ảnh hưởng đến sự cầm máu

Do nguy cơ xuất huyết tăng lên, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác (xem phần Chống chỉ định).

Sử dụng đồng thời viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg với thuốc chống kết tập tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cẩn thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) hoặc thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI) hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm cả acid acetylsalicylic.

Sau phẫu thuật, không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác với viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Ở những bệnh nhân bị rung nhĩ và các tình trạng cần liệu pháp kháng tiểu cầu đơn hoặc kép, nên đánh giá cẩn thận những lợi ích tiềm năng so với những nguy cơ có thể xảy ra trước khi kết hợp liệu pháp này với viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân rung nhĩ, sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic (ASA) làm tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng khi dùng apixaban từ 1,8%/năm lên 3,4%/năm và tăng nguy cơ xuất huyết khi dùng warfarin từ 2,7%/năm lên 4,6%/năm. Trong thử nghiệm lâm sàng này, việc sử dụng đồng thời với liệu pháp kháng tiểu cầu kép là không nhiều (2,1%) (xem phần Đặc tính dược lực học).

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân rung nhĩ có hội chứng mạch vành cấp và/hoặc được can thiệp mạch vành qua da và thời gian điều trị theo kế hoạch với thuốc ức chế P2Y12, có hoặc không có ASA, và thuốc chống đông đường uống (apixaban hoặc thuốc đối kháng vitamin K (VKA)) trong 6 tháng. Sử dụng đồng thời ASA làm tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH (Hiệp hội quốc tế về bệnh huyết khối và cầm máu - International Society on Thrombosis and Hemostasis) 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% mỗi năm lên 33,1% mỗi năm (xem phần Đặc tính dược lực học).

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

Sử dụng thuốc làm tan huyết khối trong điều trị đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính

Có rất ít kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc làm tan huyết khối trong điều trị đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính ở bệnh nhân đã dùng apixaban (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Bệnh nhân có van tim nhân tạo

Tính an toàn và hiệu quả của viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có van tim nhân tạo, có hoặc không có rung nhĩ. Do đó, không khuyến cáo sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg trong trường hợp này.

Bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid

Không khuyến cáo dùng thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp (DOAC) bao gồm apixaban cho những bệnh nhân có tiền sử huyết khối được chẩn đoán mắc hội chứng kháng phospholipid. Đặc biệt đối với những bệnh nhân có xét nghiệm bộ ba dương tính (về kháng thể kháng đông lupus, kháng thể kháng cardiolipin và kháng thể kháng beta 2-glycoprotein I), điều trị bằng DOAC có thể làm tăng tỷ lệ biến cố huyết khối tái phát so với điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K.

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

Nên ngừng sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ít nhất 48 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ xuất huyết trung bình hoặc cao. Điều này bao gồm các can thiệp mà không thể loại trừ khả năng xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng hoặc nguy cơ xuất huyết không chấp nhận được.

Nên ngừng sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ít nhất 24 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn có nguy cơ xuất huyết thấp. Điều này bao gồm cả các can thiệp mà dự kiến phát sinh xuất huyết không đáng kể, không nghiêm trọng tại vị trí xuất huyết hoặc dễ được kiểm soát.

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

can thiệp.

Nên bắt đầu dùng lại viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg càng sớm càng tốt sau khi tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp phẫu thuật với điều kiện tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu đầy đủ (đối với chuyên nhịp tim xem phần Cách dùng, liều dùng).

Đối với bệnh nhân được cắt đốt qua ống thông để điều trị rung nhĩ, không cần tạm ngưng điều trị bằng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg (xem phần Cách dùng, liều dùng, Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Ngưng thuốc tạm thời

Ngưng dùng thuốc chống đông, kể cả viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg, trong khi đang xuất huyết, phẫu thuật theo chương trình hoặc các thủ thuật xâm lấn sẽ đặt bệnh nhân vào một tình trạng tăng nguy cơ bị huyết khối. Cần tránh ngưng dùng thuốc trong khi điều trị và nếu phải tạm ngưng điều trị chống đông bằng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg vì bất kỳ lý do gì thì nên bắt đầu điều trị lại càng sớm càng tốt.

Gây tê hoặc chọc dò tủy sống/ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê trực 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 để phòng ngừa biến chứng thuyên tắc huyết khối có nguy cơ phát triển khối tụ máu ngoài màng cứng hoặc tủy sống có thể dẫn đến liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn. Nguy cơ xảy ra các biến cố này có thể tăng lên do việc đặt ống dẫn lưu khoang ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc sử dụng đồng thời các thuốc có ảnh hưởng đến đông máu. Ống thông trong khoang ngoài màng cứng hoặc khoang dưới nhện phải được tháo bỏ ít nhất 5 giờ trước khi dùng liều đầu tiên của viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg. Nguy cơ đó có thể tăng lên do chọc dò ngoài màng cứng hoặc tủy sống gây chấn thương hay chọc nhiều lần. Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên để tìm các dấu hiệu và 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 trực não tủy, bác sĩ nên xem xét lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân được điều trị thuốc chống đông hoặc ở bệnh nhân sẽ được dùng thuốc chống đông để dự phòng huyết khối.

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

Bệnh nhân tắc mạch phổi huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần điều trị tan huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi

Không khuyến cáo dùng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg thay cho heparin không phân đoạn ở bệnh nhân bị tắc mạch phổi huyết động không ổn định hoặc có thể được điều trị tan huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi vì tính an toàn và hiệu quả của apixaban

chưa được xác định trong các tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân ung thư đang diễn tiến

Bệnh nhân ung thư đang diễn tiến có thể có nguy cơ cao bị cả huyết khối tĩnh mạch và biến cố chảy máu. Khi apixaban được xem xét để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi ở bệnh nhân ung thư, nên đánh giá cẩn thận về lợi ích so với rủi ro (xem thêm phần Chống chỉ định).

Bệnh nhân suy thận

Một ít dữ liệu lâm sàng cho thấy nồng độ apixaban trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút) có thể dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết. Để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trong phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp), 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), cần thận trọng khi sử dụng apixaban ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 ml/phút) (xem phần Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

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 $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l) và có tuổi ≥ 80 hoặc thể trọng ≤ 60 kg nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg, 2 lần/ngày (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Không có kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân trải qua lọc máu, do đó không khuyến cáo dùng apixaban (xem phần Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Đặc tính dược động học).

Ngoài ra, cần thận trọng khi dùng đồng thời viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg với ASA ở bệnh nhân cao tuổi vì có nguy cơ xuất huyết tiềm tàng cao hơn.

Thể trọng

Thể trọng thấp (cân nặng < 60 kg) có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định dùng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở những bệnh nhân bị bệnh gan có kèm rối loạn đông máu và nguy cơ xuất huyết có ý nghĩa lâm sàng (xem phần Chống chỉ định).

Không khuyến cáo dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần Đặc tính dược động học).

Cần thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child Pugh A hoặc B)

(xem phần Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học).

Những bệnh nhân có enzym gan ALT/AST tăng > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) hoặc bilirubin toàn phần $\geq 1,5$ lần giới hạn trên của mức bình thường đã bị loại ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở nhóm bệnh nhân này (xem phần Đặc tính dược động học). Trước khi bắt đầu sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg, nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan.

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

Không khuyến cáo sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp như thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và thuốc ức chế enzym HIV protease (ví dụ ritonavir). Các thuốc này có thể làm tăng nồng độ apixaban trong máu lên gấp 2 lần (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc), 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 thuốc gây cảm ứng cả CYP3A4 và P-gp

Sử dụng đồng thời viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg với thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (ví dụ rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể dẫn đến nồng độ apixaban trong máu giảm khoảng 50%. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, đã quan sát thấy hiệu quả giảm và nguy cơ xuất huyết cao hơn khi dùng đồng thời apixaban với thuốc gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp so với sử dụng apixaban đơn độc.

Ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp, áp dụng các khuyến cáo sau đây (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc):

- 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 thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và để phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát, cần 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 vì hiệu quả có thể bị ảnh hưởng.

Phẫu thuật gãy xương khớp háng

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

Các chỉ số xét nghiệm

Các xét nghiệm đông máu [ví dụ thời gian prothrombin (PT), tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT)] dự kiến bị ảnh hưởng do cơ chế tác dụng 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 mức độ biến thiên cao (xem phần Đặc tính dược lực học).

Thông tin về tá dược

Viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về tình trạng không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Thuốc ức chế CYP3A4 và P-gp

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

Không khuyến cáo sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc ức chế mạnh cả CYP3A4 và P-gp như thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ ketoconazole, itraconazole, voriconazole và posaconazole) và thuốc ức chế protease của HIV (ví dụ ritonavir) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Thuốc gây cảm ứng CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời apixaban với rifampicin, một tác nhân gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp đã dẫn đến giảm AUC trung bình của apixaban gần 54% và giảm C_{max} trung bình của apixaban gần 42%. Việc sử dụng đồng thời apixaban với các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp khác (ví dụ phenytoin, carbamazepine, phenobarbital hoặc St. John's Wort) cũng có thể dẫn đến giảm nồng độ apixaban trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều apixaban trong khi điều trị đồng thời với các thuốc này, tuy nhiên ở những bệnh nhân được điều trị toàn thân đồng thời với các thuốc gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp, cần thận trọng khi sử dụng apixaban 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 thuyên tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim và để phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi tái phát.

Không khuyến cáo dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và điều trị tắc mạch phổi ở những bệnh nhân đang điều trị toàn thân đồng thời với thuốc gây cảm ứng mạnh cả CYP3A4 và P-gp vì hiệu quả có thể bị ảnh hưởng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi

dùng thuốc).

Thuốc chống đông, thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)/thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI) và thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Do nguy cơ xuất huyết tăng lên, chống chỉ định điều trị đồng thời với bất kỳ thuốc chống đông nào khác trừ những trường hợp chuyển đổi thuốc chống đông cụ thể, khi heparin không phân đoạn (UFH) được dùng với liều cần thiết để giữ cho ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm được thông thoáng hoặc khi heparin không phân đoạn được dùng trong quá trình cắt đứt qua ống thông để điều trị rung nhĩ (xem phần Chống chỉ định).

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

Không rõ các tương tác dược động học hoặc dược lực học khi apixaban được dùng đồng thời với ASA 325 mg, 1 lần/ngày.

Dùng đồng thời apixaban với clopidogrel (75 mg, 1 lần/ngày) hoặc kết hợp với clopidogrel 75 mg và ASA 162 mg, 1 lần/ngày, hoặc với prasugrel (60 mg, sau đó là 10 mg, 1 lần/ngày) trong các nghiên cứu pha I không cho thấy tăng thời gian chảy máu, hoặc tăng sự 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. Tăng các chỉ số trong các xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) là phù hợp với tác dụng của apixaban khi dùng đơn độc.

Naproxen (500 mg) là thuốc ức chế P-gp, đã dẫn đến tăng AUC trung bình của apixaban gấp 1,5 lần và tăng C_{max} trung bình của apixaban gấp 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 đối với sự kết tập tiểu cầu do acid arachidonic gây ra và về mặt lâm sàng, không có sự kéo dài 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 đáp ứng dược lực học rõ rệt hơn khi dùng đồng thời thuốc chống kết tập tiểu cầu với apixaban. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg với thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)/thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI), thuốc chống viêm không steroid (NSAID), acid acetylsalicylic (ASA) và/hoặc thuốc ức chế P2Y₁₂ vì những thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Kinh nghiệm về việc dùng đồng thời với các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu khác (như thuốc đối kháng thụ thể GPIIb/IIIa, dipyridamole, dextran hoặc sulfipyrazone) hoặc thuốc làm tan huyết khối còn hạn chế. Vì các thuốc này làm tăng nguy cơ xuất huyết, không khuyến cáo sử dụng đồng thời các sản phẩm này với viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các liệu pháp đồng thời khác

Không quan sát thấy tương tác dược động học hoặc dược lực học nào có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời apixaban với atenolol hoặc famotidine. Dùng đồng thời apixaban 10 mg

với atenolol 100 mg không gây tác động có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của apixaban.

Sau khi sử dụng hai thuốc cùng nhau, AUC trung bình của apixaban thấp hơn 15% và C_{max} trung bình của apixaban thấp hơn 18% so với khi dùng đơn độc. Việc sử dụng apixaban 10 mg với famotidine 40 mg không gây ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của apixaban.

Ảnh hưởng của apixaban đến các thuốc khác

Các nghiên cứu về apixaban *in vitro* đã cho thấy không có tác dụng ức chế hoạt tính CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 hoặc CYP3A4 (IC_{50} (nồng độ ức chế 50%) > 45 μ M) và tác dụng ức chế yếu đối với hoạt tính của CYP2C19 (IC_{50} > 20 μ M) ở nồng độ cao hơn đáng kể so với nồng độ đỉnh trong huyết tương được quan sát thấy ở bệnh nhân. Apixaban không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ở nồng độ lên đến 20 μ M. Do đó apixaban được dự kiến sẽ 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 thuốc 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 dược động học của digoxin, naproxen hoặc atenolol một cách có ý nghĩa.

Digoxin

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

Naproxen

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

Atenolol

Dùng đồng thời một liều đơn apixaban (10 mg) và atenolol (100 mg), một loại 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 (xem phần Quá liều và cách xử trí).

Tương kỵ:

Không áp dụng.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

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

Phụ nữ cho con bú

Việc apixaban hoặc các chất chuyển hóa của nó có tiết qua sữa người hay không chưa được xác định. Dữ liệu hiện có ở động vật cho thấy sự bài tiết apixaban vào sữa. Trong sữa của chuột cống, nhận thấy rằng tỷ lệ thuốc trong sữa so với trong huyết tương của chuột mẹ cao (C_{max} khoảng 8, AUC khoảng 30), có thể do sự vận chuyển chủ động thuốc vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Cần phải quyết định có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị bằng apixaban.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật được sử dụng apixaban cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

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

Viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt về tính an toàn

Tính an toàn của apixaban đã được nghiên cứu trong 7 nghiên cứu lâm sàng pha III bao gồm hơn 21.000 bệnh nhân: hơn 5.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu về phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), hơn 11.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu về rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf) và hơn 4.000 bệnh nhân trong các nghiên cứu về 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), với tổng thời gian sử dụng thuốc trung bình theo thứ tự là 20 ngày, 1,7 năm và 221 ngày (xem phần Đặc tính dược lực học).

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

Trong các nghiên cứu về phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), tổng cộng 11% bệnh nhân được điều trị bằng apixaban 2,5 mg, 2 lần/ngày gặp phản ứng bất lợi. Tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi liên quan đến xuất huyết với apixaban là 10% trong các nghiên cứu về apixaban so với enoxaparin.

Trong các nghiên cứu về rung nhĩ không do bệnh van tim, tỷ lệ tổng thể của các phản ứng bất lợi liên quan đến xuất huyết với apixaban là 24,3% trong nghiên cứu về apixaban so với warfarin và 9,6% trong nghiên cứu về apixaban so với acid acetylsalicylic. Trong nghiên cứu về apixaban so với warfarin, tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH (bao gồm xuất huyết đường tiêu hóa trên, đường tiêu hóa dưới và xuất huyết trực tràng) với

apixaban là 0,76%/năm. Tỷ lệ xuất huyết nội nhãn nghiêm trọng theo ISTH với apixaban là 0,18%/năm.

Trong các nghiên cứu điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEt), tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi liên quan đến xuất huyết với apixaban là 15,6% trong nghiên cứu về apixaban so với enoxaparin/warfarin và 13,3% trong nghiên cứu về apixaban so với giả dược (xem phần Đặc tính dược lực học).

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 cho thấy các phản ứng bất lợi được xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất sử dụng quy ước sau: 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 ($< 1/10.000$); không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có) lần lượt đối 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 phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)	Phòng ngừa đột quỵ và thuyên 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, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTEt)
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>			
Thiếu máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>			
Quá mẫn, phù do dị ứng và sốc phản vệ	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp*
Phù mạch	Không rõ	Không rõ	Không rõ
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>			
Xuất huyết não [†]	Không rõ	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn mắt</i>			
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp

huyết kết mạc)			
<i>Rối loạn mạch máu</i>			
Xuất huyết, khối tụ máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Hạ huyết áp (bao gồm cả hạ huyết áp do thủ thuật)	Ít gặp	Thường gặp	Ít gặp
Xuất huyết trong ổ bụng	Không rõ	Ít gặp	Không rõ
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>			
Chảy máu cam	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Ho ra máu	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết đường hô hấp	Không rõ	Hiếm gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>			
Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết tiêu hóa	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết do trĩ	Không rõ	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết miệng	Không rõ	Ít gặp	Thường gặp
Đại 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	Không rõ	Hiếm gặp	Không rõ
<i>Rối loạn gan mật</i>			
Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng asparate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng bilirubin máu	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Tăng gamma-glutamyltransferase	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Tăng alanine aminotransferase	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>			
Phát ban da	Không rõ	Ít gặp	Thường gặp
Rụng tóc	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp
Hồng ban đa dạng	Không rõ	Rất hiếm gặp	Không rõ
<i>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</i>			
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>			
Tiểu ra máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i>			

Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
<i>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc</i>			
Xuất huyết tại nơi dùng thuốc	Không rõ	Ít gặp	Ít gặp
<i>Kết quả xét nghiệm</i>			
Xét nghiệm máu âm dương tính	Không rõ	Ít gặp	Ít gặp
<i>Tổn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật</i>			
Vết bầm tím	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
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 tại nơi đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết ở vết rạch mô (bao gồm tụ máu ở vết rạch mô), xuất huyết do phẫu thuật	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp
Xuất huyết do chấn thương	Không rõ	Ít gặp	Ít gặp

* Không xuất hiện tình trạng ngứa lan tỏa trong nghiên cứu CV185057 (phòng ngừa dài hạn biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch)

† Thuật ngữ “Xuất huyết não” bao gồm tất cả các trường hợp xuất huyết nội sọ hoặc trong cột sống (tức là đột quỵ do xuất huyết hoặc các xuất huyết nhân bèo sẫm, tiểu não, trong não thất hoặc dưới màng cứng).

Việc sử dụng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg có thể liên quan đến tăng nguy cơ xuất huyết âm hoặc xuất huyết nhìn thấy được 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 quy mô xuất huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi có giấy phép lưu hành thuốc là điều quan trọng. Điều này cho phép theo dõi liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dùng quá liều apixaban có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết cao hơn. Trong trường hợp có biến chứng xuất huyết, phải ngừng điều trị và điều tra nguồn gốc xuất huyết. Cần tiến hành điều trị thích hợp, ví dụ: cầm máu phẫu thuật, truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc sử dụng thuốc làm đảo ngược tác dụng của thuốc ức chế yếu tố Xa.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, apixaban dùng đường uống ở những đối tượng khỏe mạnh với liều lên đến 50 mg/ngày trong 3 đến 7 ngày (25 mg, 2 lần/ngày (bid) trong 7 ngày hoặc 50 mg, 1 lần/ngày (od) trong 3 ngày) không có tác dụng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Ở những đối tượng khỏe mạnh, dùng than hoạt tính lúc 2 giờ và 6 giờ sau khi uống một liều apixaban 20 mg làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của apixaban theo thứ tự là 50% và 27% và không có ảnh hưởng đến nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}). Thời gian bán thải trung bình của apixaban giảm từ 13,4 giờ khi dùng apixaban đơn độc xuống lần lượt là 5,3 giờ và 4,9 giờ khi dùng than hoạt tính lúc 2 giờ và 6 giờ sau khi dùng apixaban. Do đó, sử dụng than hoạt tính có thể hữu ích trong việc điều trị quá liều apixaban hoặc vô tình nuốt phải.

Nếu tình trạng xuất huyết đe dọa đến tính mạng hoặc 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 tác dụng dược lực học của viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg, như được chứng minh bằng những 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 truyền phức hợp prothrombin cô đặc 4 yếu tố trong 30 phút ở những đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm phức hợp prothrombin cô đặc 4 yếu tố để đảo ngược quá trình xuất huyết ở những người đã dùng viên nén bao phim Apixaban 2,5 mg. Hiện chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng yếu tố VIIa tái tổ hợp ở những người dùng apixaban. Việc dùng lại yếu tố VIIa tái tổ hợp sẽ được xem xét và điều chỉnh tùy thuộc vào sự cải thiện tình trạng xuất huyết.

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

Thẩm tách máu làm giảm AUC của apixaban 14% ở những đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), khi dùng một liều đơn apixaban 5 mg bằng đường uống. Do đó, thẩm tách máu nhiều khả năng không phải là một biện pháp có hiệu quả để kiểm soát quá liều apixaban.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lực học của apixaban phản ánh cơ chế tác dụng của nó (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 (PT), Tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT). Những thay đổi quan sát được trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị dự kiến là nhỏ và có độ biến thiên cao. Không nên dùng những thay đổi này để đánh giá tác dụng dược lực học của apixaban. Trong xét nghiệm sản sinh thrombin, apixaban làm giảm thrombin nội sinh tiềm tàng, một thước đo sự sản sinh thrombin trong huyết tương người.

Apixaban cũng thể hiện hoạt tính kháng yếu tố Xa bằng cách giảm hoạt tính của enzym yếu tố Xa trong 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 các thử nghiệm lâm sàng cho phép định lượng tạo màu Rotachrom® Heparin. Hoạt tính kháng yếu tố Xa thể hiện mối quan hệ tuyến tính chặt chẽ trực tiếp với nồng độ apixaban trong huyết tương, đạt giá trị tối đa tại thời điểm nồng độ apixaban trong huyết tương đạt đỉnh. Mối quan hệ 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 apixaban.

Bảng 3 dưới đây cho thấy nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định được dự kiến và hoạt tính kháng yếu tố Xa đối với từng chỉ định. Ở những bệnh nhân dùng apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối, kết quả cho thấy mức dao động từ nồng độ đỉnh đến nồng độ đáy thấp hơn 1,6 lần. Ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dùng apixaban để phòng ngừa đột quy và thuyên tắc mạch toàn thân, kết quả cho thấy mức dao động từ nồng độ đỉnh đến nồng độ đáy thấp hơn 1,7 lần. Ở những 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, kết quả cho thấy mức dao động từ nồng độ đỉnh đến nồng độ đáy ít hơn 2,2 lần.

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

	C _{max} của apixaban (ng/ml)	C _{min} của apixaban (ng/ml)	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối đa của apixaban (IU/ml)	Hoạt tính kháng yếu tố Xa tối thiểu của apixaban (IU/ml)
	Trung vị [Phân vị thứ 5, phân vị thứ 95]			
<i>Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch: phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình</i>				
2,5 mg, 2 lần/ngày	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1,3 [0,67, 2,4]	0,84 [0,37, 1,8]
<i>Phòng ngừa đột quy và thuyên tắc mạch toàn thân: rung nhĩ không do bệnh van tim</i>				
2,5 mg, 2 lần/ngày*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1,8 [1,0, 3,3]	1,2 [0,51, 2,4]
5 mg, 2 lần/ngày	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2,6 [1,4, 4,8]	1,5 [0,61, 3,4]

<i>Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), điều trị tắc mạch phổi (PE) và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTE)</i>				
2,5 mg, 2 lần/ngày	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1,0 [0,46, 2,5]	0,49 [0,17, 1,4]
5 mg, 2 lần/ngày	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2,1 [0,91, 5,2]	1,0 [0,33, 2,9]
10 mg, 2 lần/ngày	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4,2 [1,8, 10,8]	1,9 [0,64, 5,8]

* Nhóm bệnh nhân được điều chỉnh liều dựa trên 2 trong 3 tiêu chuẩn giảm liều trong nghiên cứu ARISTOTLE.

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

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

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

Chương trình lâm sàng về apixaban đã được thiết kế để chứng minh hiệu quả và độ an toàn của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở nhiều bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thay khớp gối hoặc khớp háng theo chương trình. Tổng cộng có 8.464 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong 2 nghiên cứu then chốt, mù đôi, đa quốc gia, so sánh apixaban 2,5 mg dùng đường uống 2 lần/ngày (4.236 bệnh nhân) hoặc enoxaparin 40 mg, 1 lần/ngày (4.228 bệnh nhân). 1.262 bệnh nhân được bao gồm trong tổng số này (618 ở nhóm dùng apixaban) từ 75 tuổi trở lên, 1.004 bệnh nhân (499 ở nhóm dùng apixaban) có thể trọng thấp (≤ 60 kg), 1.495 bệnh nhân (743 ở nhóm dùng apixaban) có chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 33 kg/m² và 415 bệnh nhân (203 ở nhóm dùng apixaban) bị suy thận mức độ trung bình.

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

Dựa trên tiền sử y khoa của bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân được nghiên cứu của ADVANCE-3 và ADVANCE-2 (8464 bệnh nhân), 46% có tăng huyết áp, 10% có tăng lipid máu, 9% có bệnh đái tháo đường, và 8% có bệnh động mạch vành.

Apixaban đã chứng minh mức giảm vượt trội về mặt thống kê ở tiêu chí đánh giá chính, tổng hợp của tất cả biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/tử vong do mọi nguyên nhân và ở tiêu chí biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nghiêm trọng, tiêu chí tổng hợp của huyết khối tĩnh mạch sâu đoạn gần, tắc mạch phổi không tử vong và tử vong liên quan đến biến cố

thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, so với enoxaparin ở cả hai phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (xem Bảng 4).

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

Nghiên cứu	ADVANCE-3 (khớp háng)			ADVANCE-2 (khớp gối)		
	Apixaban 2,5 mg đường uống 2 lần/ngày 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da 1 lần/ngày 35 ± 3 ngày	Giá trị p	Apixaban 2,5 mg đường uống 2 lần/ngày 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da 1 lần/ngày 12 ± 2 ngày	Giá trị p
Tổng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch/tử vong do mọi nguyên nhân						
Số biến cố/đối tượng Tỷ lệ biến cố	27/1.949 1,39%	74/1.917 3,86%	< 0,0001	147/976 15,06%	243/997 24,37%	< 0,0001
Nguy cơ tương đối Khoảng tin cậy 95%	0,36 (0,22, 0,54)			0,62 (0,51, 0,74)		
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nghiêm trọng						
Số biến cố/đối tượng Tỷ lệ biến cố	10/2.199 0,45%	25/2.195 1,14%	0,0107	13/1.195 1,09%	26/1.199 2,17%	0,0373
Nguy cơ tương đối Khoảng tin cậy 95%	0,40 (0,15, 0,80)			0,50 (0,26, 0,97)		

Các tiêu chí đánh giá về an toàn là xuất huyết nghiêm trọng, tổng hợp của xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng và tất cả các loại xuất huyết đã cho thấy tỷ lệ tương tự đối với những bệnh nhân được điều trị bằng apixaban 2,5 mg so với enoxaparin 40 mg (xem Bảng 5). Tất cả các tiêu chuẩn xuất huyết bao gồm xuất huyết tại vị trí phẫu thuật.

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

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2,5 mg đường uống 2 lần/ngày 35 ± 3 ngày	Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da 1 lần/ngày 35 ± 3 ngày	Apixaban 2,5 mg đường uống 2 lần/ngày 12 ± 2 ngày	Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da 1 lần/ngày 12 ± 2 ngày
Tất cả bệnh nhân được điều trị	n = 2.673	n = 2.659	n = 1.501	n = 1.508
Thời gian điều trị¹				
Nghiêm trọng	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Tử vong	0	0	0	0

Nghiêm trọng + không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (CRNM)	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Tất cả	313 (11,7%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
<i>Thời gian điều trị sau phẫu thuật²</i>				
Nghiêm trọng	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Tử vong	0	0	0	0
Nghiêm trọng + không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Tất cả	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

* Tất cả các tiêu chuẩn xuất huyết bao gồm 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 về các phản ứng bất lợi như xuất huyết, thiếu máu và bất thường về các transaminase (ví dụ nồng độ ALT) ở những bệnh nhân dùng apixaban thấp hơn về mặt số lượng so với enoxaparin ở các nghiên cứu pha II và pha III trong phẫu thuật thay khớp gối và khớp háng theo chương trình.

Trong nghiên cứu về phẫu thuật thay khớp gối trong suốt thời gian điều trị dự định, ở nhóm dùng apixaban có 4 trường hợp tắc mạch phổi đã được chẩn đoán so với không có trường hợp nào ở nhóm dùng enoxaparin. Không giải thích nào có thể được đưa ra về số trường hợp tắc mạch phổi cao hơn này.

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

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

- đột quy hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trước đó
- ≥ 75 tuổi
- tăng huyết áp

- bệnh đái tháo đường
- suy tim có triệu chứng (\geq độ II theo Phân độ chức năng của suy tim theo NYHA)

NGHIÊN CỨU ARISTOTLE

Trong nghiên cứu ARISTOTLE, tổng cộng có 18.201 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị mù đôi bằng apixaban 5 mg, 2 lần/ngày (hoặc 2,5 mg, 2 lần/ngày ở những bệnh nhân được chọn [4,7%], xem phần Cách dùng, liều dùng) hoặc warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0), các bệnh nhân được sử dụng thuốc nghiên cứu trong thời gian trung bình là 20 tháng. Tuổi trung bình là 69,1 tuổi, điểm CHADS₂ trung bình là 2,1 và 18,9% bệnh nhân đã từng bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trước đó.

Trong nghiên cứu này, apixaban đã đạt được sự vượt trội có ý nghĩa 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 hiệu quả ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu ARISTOTLE

	Apixaban N=9.120 n (%/năm)	Warfarin N=9.081 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cây 95%)	Giá trị p
Đột quỵ hoặc thuyên 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)	
Thuyên tắc mạch toàn thân	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44, 1,75)	

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

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

Các tiêu chí phụ chủ yếu là xuất huyết nghiêm trọng và tử vong do mọi nguyên nhân đã được kiểm định bằng chiến lược kiểm định theo thứ bậc được xác định trước để kiểm soát sai số loại I tổng thể trong thử nghiệm. Sự vượt trội có ý nghĩa thống kê cũng đạt được ở các tiêu chí phụ chủ yếu của cả xuất huyết nghiêm trọng và tử vong do mọi nguyên nhân (xem Bảng 7). Với việc cải thiện theo dõi INR, lợi ích được quan sát thấy của apixaban so với warfarin về tử vong do mọi nguyên nhân giảm đi.

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 số nguy cơ (Khoảng tin cậy 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 + không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,0001
Tất cả	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,0001
Các tiêu chí 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 chuẩn của Hiệp hội quốc tế về bệnh huyết khối và cầm máu (ISTH).

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

Kết quả về hiệu quả đối với các phân nhóm được xác định trước, bao gồm điểm CHADS₂, tuổi, thể trọng, giới tính, tình trạng chức năng thận, đột quy hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trước đó và bệnh đái tháo đường phù hợp với kết quả chính về hiệu quả đối với toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong thử nghiệm.

Tỷ lệ xuất huyết dạ dày-ruột nghiêm trọng theo ISTH (bao gồm xuất huyết dạ dày-ruột trên, xuất huyết dạ dày-ruột dưới và xuất huyết trực tràng) là 0,76%/năm với apixaban và 0,86%/năm với warfarin.

Kết quả xuất huyết nghiêm trọng đối với các phân nhóm được xác định trước bao gồm điểm CHADS₂, tuổi, thể trọng, giới tính, tình trạng chức năng thận, đột quy hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trước đó và bệnh đái tháo đường phù hợp với kết quả đối với toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong thử nghiệm.

NGHIÊN CỨU AVERROES

Trong nghiên cứu AVERROES, tổng cộng có 5.598 bệnh nhân được nhà nghiên cứu xem là không phù hợp với thuốc đối kháng vitamin K (VKA) đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng apixaban 5 mg, 2 lần/ngày (hoặc 2,5 mg, 2 lần/ngày ở những bệnh nhân được lựa chọn [6,4%], xem phần Cách dùng, liều dùng) hoặc ASA. ASA được dùng 1 lần/ngày với liều 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%) hoặc 324 mg (6,6%) theo quyết định của nhà

ngiên cứu. Các bệnh nhân được dùng thuốc nghiên cứu trong thời gian trung bình 14 tháng. Tuổi trung bình là 69,9 tuổi, điểm CHADS₂ trung bình là 2,0 và 13,6% bệnh nhân đã từng bị đột quy hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trước đó.

Các lý do phổ biến về việc không phù hợp với điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K trong nghiên cứu AVERROES bao gồm không thể/không có khả năng đạt được INR trong khoảng thời gian được yêu cầu (42,6%), bệnh nhân từ chối điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K (37,4%), điểm CHADS₂ = 1, bác sĩ không khuyến cáo dùng VKA (21,3%), không tin tưởng bệnh nhân sẽ tuân thủ hướng dẫn sử dụng thuốc đối kháng vitamin K (15,0%), và khó khăn/khó tiếp xúc với bệnh nhân trong trường hợp thay đổi liều khẩn cấp (11,7%).

Nghiên cứu AVERROES đã được ngừng sớm dựa trên đề nghị của Ủy ban Giám sát Dữ liệu độc lập do có bằng chứng rõ ràng về việc giảm đột quy và thuyên tắc mạch toàn thân với hồ sơ an toàn có thể chấp nhận được.

Tỷ lệ ngừng thuốc tổng thể do phản ứng bất lợi là 1,5% đối với apixaban và 1,3% đối với ASA trong nghiên cứu AVERROES.

Trong nghiên cứu này, apixaban đã đạt được sự vượt trội có ý nghĩa thống kê ở tiêu chí đánh giá chính của phòng ngừa đột quy (xuất huyết, thiếu máu cục bộ hoặc không xác định) hoặc thuyên tắc mạch toàn thân (xem Bảng 8) so với ASA.

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

	Apixaban N = 2.807 n (%/năm)	ASA N = 2.791 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Đột quy hoặc thuyên tắc mạch toàn thân*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32, 0,62)	< 0,0001
Đột quy				
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 quy, thuyên tắc mạch toàn thân, nhồi máu cơ tim (MI) hoặc tử vong do 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 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

* Được đánh giá bằng chiến lược kiểm định tuần tự được thiết kế để kiểm soát sai số loại I tổng thể trong thử nghiệm.

† Tiêu chí phụ.

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

Bảng 9: Biến cố xuất huyết ở bệnh nhân rung nhĩ trong nghiên cứu AVERROES

	Apixaban N = 2.798 n (%/năm)	ASA N = 2.780 n (%/năm)	Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cậy 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 + không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (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 chuẩn của Hiệp hội quốc tế về bệnh huyết khối và cầm máu (ISTH).

† Không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng (Clinically Relevant Non-Major - CRNM)

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim có hội chứng mạch vành cấp và/hoặc được can thiệp mạch vành qua da

AUGUSTUS, một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, thiết kế đa yếu tố 2x2, đã đưa vào nghiên cứu 4614 bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim có hội chứng mạch vành cấp (43%) và/hoặc đã được can thiệp mạch vành qua da (56%). Tất cả các bệnh nhân được điều trị nền bằng thuốc ức chế P2Y12 (clopidogrel: 90,3%) được kê đơn theo điều trị chuẩn tại địa phương.

Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho đến 14 ngày sau hội chứng mạch vành cấp và/hoặc can thiệp mạch vành qua da để dùng apixaban 5 mg, 2 lần/ngày (2,5 mg, 2 lần/ngày nếu đáp ứng 2 hoặc nhiều tiêu chuẩn giảm liều; 10% dùng liều thấp hơn) hoặc thuốc đối kháng vitamin K và dùng ASA (81 mg 1 lần/ngày) hoặc giả dược. Tuổi trung bình là 69,9 tuổi, 94% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên có điểm CHA₂DS₂-VASc > 2 và 47% có điểm HAS-BLED > 3. Đối với những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng thuốc đối kháng vitamin K, tỷ lệ thời gian trong phạm vi điều trị (TTR) (INR 2-3) là 56%, với 32% thời gian dưới TTR và 12% trên TTR.

Mục tiêu chính của nghiên cứu AUGUSTUS là đánh giá về an toàn, với tiêu chí đánh giá chính là xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng theo

ISTH. Khi so sánh apixaban với thuốc đối kháng vitamin K, tiêu chí đánh giá chính là xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng theo ISTH ở tháng thứ 6 đã xảy ra ở 241 bệnh nhân (10,5%) ở nhóm dùng apixaban và 332 bệnh nhân (14,7%) ở nhóm dùng thuốc đối kháng vitamin K (tỷ số nguy cơ (HR) = 0,69, khoảng tin cậy 95%: 0,58, 0,82; giá trị p 2 phía < 0,0001 về sự không thua kém và giá trị p 2 phía < 0,0001 về sự vượt trội). Đối với thuốc đối kháng vitamin K, phân tích bổ sung sử dụng các phân nhóm bằng TTR cho thấy tỷ lệ xuất huyết cao nhất có liên quan đến các tử phân vị thấp nhất của TTR. Tỷ lệ xuất huyết là tương tự giữa apixaban và tử phân vị cao nhất của TTR.

Khi so sánh ASA với giả dược, tiêu chí đánh giá chính về an toàn theo ISTH là xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng theo ISTH ở tháng thứ 6 đã xảy ra ở 367 bệnh nhân (16,1%) ở nhóm dùng ASA và 204 bệnh nhân (9,0%) ở nhóm dùng giả dược (tỷ số nguy cơ = 1,88, khoảng tin cậy 95%: 1,58, 2,23; giá trị p 2 phía < 0,0001).

Đặc biệt, ở những bệnh nhân được điều trị bằng apixaban, xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng đã xảy ra ở 157 bệnh nhân (13,7%) ở nhóm dùng ASA và 84 bệnh nhân (7,4%) ở nhóm dùng giả dược. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng vitamin K, xuất huyết nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng đã xảy ra ở 208 bệnh nhân (18,5%) ở nhóm dùng ASA và 122 bệnh nhân (10,8%) ở nhóm dùng giả dược.

Các hiệu quả điều trị khác được đánh giá là mục tiêu phụ của nghiên cứu, với các tiêu chí tổng hợp.

Khi so sánh apixaban với thuốc đối kháng vitamin K, tiêu chí tổng hợp của tử vong hoặc tái nhập viện xảy ra ở 541 bệnh nhân (23,5%) ở nhóm dùng apixaban và 632 bệnh nhân (27,4%) ở nhóm dùng thuốc đối kháng vitamin K. Tiêu chí tổng hợp của biến cố tử vong hoặc thiếu máu cục bộ (đột quy, nhồi máu cơ tim, huyết khối trong stent hoặc tái thông mạch khẩn cấp) đã xảy ra ở 170 bệnh nhân (7,4%) ở nhóm dùng apixaban và 182 bệnh nhân (7,9%) ở nhóm dùng thuốc đối kháng vitamin K.

Khi so sánh ASA với giả dược, tiêu chí tổng hợp của tử vong hoặc tái nhập viện đã xảy ra ở 604 bệnh nhân (26,2%) ở nhóm dùng ASA và 569 bệnh nhân (24,7%) ở nhóm dùng giả dược. Tiêu chí tổng hợp của biến cố tử vong hoặc thiếu máu cục bộ (đột quy, nhồi máu cơ tim, huyết khối trong stent hoặc tái thông mạch khẩn cấp) đã xảy ra ở 163 bệnh nhân (7,1%) ở nhóm dùng ASA và 189 bệnh nhân (8,2%) ở nhóm dùng giả dược.

Bệnh nhân được điều trị chuyển nhịp tim (cardioversion)

EMANATE, một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, đã đưa vào nghiên cứu 1500 bệnh nhân chưa từng được điều trị bằng thuốc chống đông đường uống hoặc được điều trị trước đó dưới 48 giờ và được lên lịch chuyển nhịp tim (cardioversion) để điều trị rung nhĩ không do bệnh van tim. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 dùng apixaban hoặc heparin và/hoặc thuốc đối kháng vitamin K để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Chuyển nhịp tim bằng điện và/hoặc bằng thuốc được tiến hành sau ít nhất 5 liều apixaban 5 mg, 2 lần/ngày (hoặc 2,5 mg, 2 lần/ngày ở những bệnh nhân được lựa chọn (xem phần Cách dùng, liều dùng)) hoặc ít nhất 2 giờ sau khi dùng một liều nạp 10 mg (hoặc một liều nạp 5 mg ở những bệnh nhân được lựa chọn (xem phần Cách dùng, liều dùng)) nếu cần chuyển nhịp tim sớm hơn. Ở nhóm dùng apixaban, 342 bệnh nhân được dùng một liều nạp (331 bệnh nhân được dùng liều 10 mg và 11 bệnh nhân được dùng liều 5 mg).

Không có trường hợp đột quy (0%) ở nhóm dùng apixaban (n = 753) và có 6 trường hợp đột quy (0,80%) ở nhóm dùng heparin và/hoặc thuốc đối kháng vitamin K (n = 747; tỷ số nguy cơ 0,00, khoảng tin cậy 95% 0,00, 0,64). Tử vong do mọi nguyên nhân xảy ra ở 2 bệnh nhân (0,27%) ở nhóm dùng apixaban và 1 bệnh nhân (0,13%) ở nhóm dùng heparin và/hoặc thuốc đối kháng vitamin K. Không có biến cố thuyên tắc mạch toàn thân nào được báo cáo.

Các biến cố xuất huyết nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng đã xảy ra theo thứ tự ở 3 bệnh nhân (0,41%) và 11 bệnh nhân (1,50%) ở nhóm dùng apixaban so với 6 bệnh nhân (0,83%) và 13 bệnh nhân (1,80%) ở nhóm dùng heparin và/hoặc thuốc đối kháng vitamin K.

Nghiên cứu thăm dò này cho thấy hiệu quả và độ an toàn tương đương giữa nhóm điều trị bằng apixaban và nhóm điều trị bằng heparin và/hoặc thuốc đối kháng vitamin K trong bối cảnh chuyển nhịp tim.

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

Chương trình lâm sàng (nghiên cứu AMPLIFY: apixaban so với enoxaparin/warfarin, nghiên cứu AMPLIFY mở rộng (AMPLIFY-EXT): apixaban so với giả dược) đã được thiết kế để chứng minh hiệu quả và độ an toàn của apixaban trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc tắc mạch phổi (AMPLIFY) và điều trị kéo dài trong phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc tắc mạch phổi tái phát sau khi điều trị thuốc chống đông từ 6 đến 12 tháng đối với huyết khối tĩnh mạch sâu và/hoặc tắc mạch phổi (AMPLIFY-EXT). Cả hai nghiên cứu là thử nghiệm ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi, đa quốc gia ở những bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch sâu đầu gần có triệu chứng hoặc tắc mạch phổi có triệu chứng. Tất cả các tiêu chí đánh giá chính về an toàn và hiệu quả đã được đánh giá bởi một ủy ban xem xét độc lập, mù với phân bổ điều trị.

NGHIÊN CỨU AMPLIFY

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

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

Đối với những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin, tỷ lệ phần trăm trung bình của thời gian trong phạm vi điều trị (INR 2,0-3,0) là 60,9. Apixaban đã cho thấy sự 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 trên các cấp độ khác nhau của TTR trung tâm; trong tứ phân vị cao nhất của TTR theo trung tâm, nguy cơ tương đối đối với apixaban so với enoxaparin/warfarin là 0,79 (khoảng tin cậy 95%, 0,39, 1,61).

Trong nghiên cứu này, apixaban đã cho thấy không thua kém enoxaparin/warfarin về tiêu chí đánh giá chính kết hợp của biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng tái phát

đã được đánh giá (huyết khối tĩnh mạch sâu không tử vong hoặc tắc mạch phổi không tử vong) hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (xem Bảng 10).

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

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

* Không thua kém so với enoxaparin/warfarin (Giá trị $p < 0,0001$)

Hiệu quả của apixaban trong điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch là đồng nhất giữa những bệnh nhân được điều trị tắc mạch phổi [Nguy cơ tương đối 0,9; khoảng tin cậy 95% (0,5, 1,6)] hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu [Nguy cơ tương đối 0,8; khoảng tin cậy 95% (0,5, 1,3)]. Hiệu quả giữa các phân nhóm, bao gồm tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể (BMI), chức năng thận, mức độ chỉ số tắc mạch phổi, vị trí huyết khối tĩnh mạch sâu và việc sử dụng heparin đường tiêm trước đó nói chung là đồng nhất.

Tiêu chí đánh giá chính về an toàn là xuất huyết nghiêm trọng. Trong nghiên cứu này, apixaban vượt trội về mặt thống kê so với enoxaparin/warfarin ở tiêu chí đánh giá chính về an toàn [Nguy cơ tương đối 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 (Khoảng tin cậy 95%)
Nghiêm trọng	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17, 0,55)
Nghiêm trọng + không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng	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 và xuất huyết không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng đã được đánh giá tại bất kỳ vị trí giải phẫu nào nói chung thấp hơn ở nhóm dùng apixaban so với nhóm dùng enoxaparin/warfarin. Xuất huyết dạ dày-ruột nghiêm trọng theo ICTH đã được đánh giá xảy ra ở 6 bệnh nhân điều trị bằng apixaban (0,2%) và 17 bệnh nhân (0,6%) điều trị bằng enoxaparin/warfarin.

NGHIÊN CỨU AMPLIFY MỞ RỘNG (AMPLIFY-EXT)

Trong nghiên cứu AMPLIFY mở rộng (AMPLIFY-EXT), tổng cộng có 2.482 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng apixaban 2,5 mg, 2 lần/ngày đường uống, apixaban 5 mg, 2 lần/ngày đường uống hoặc giả dược trong 12 tháng sau khi hoàn thành điều trị ban đầu bằng thuốc chống đông trong 6 đến 12 tháng. Trong số này, 836 bệnh nhân (33,7%) đã tham gia vào nghiên cứu AMPLIFY trước khi đăng ký vào nghiên cứu AMPLIFY-EXT.

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 này, cả hai liều apixaban đều vượt trội về mặt thống kê so với giả dược ở tiêu chí đánh giá chính là biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu chứng (huyết khối tĩnh mạch sâu không từ vong hoặc tắc mạch phổi không từ vong) hoặc tử vong do mọi nguyên nhân (xem Bảng 12).

Bảng 12: Kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	Giã được	Nguy cơ tương đối (khoảng tin cậy 95%)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apixaban 2,5 mg so với giã được	Apixaban 5,0 mg so với giã được
	n (%)				
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch 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*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
Tắc mạch phổi*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Tử vong do mọi nguyên nhân	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11, 0,33)	0,20 (0,11, 0,34)
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch 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 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 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 biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	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 những bệnh nhân có nhiều hơn một biến cố góp phần vào tiêu chí tổng hợp, chỉ biến cố đầu tiên được báo cáo (ví dụ nếu một đối tượng bị cả huyết khối tĩnh mạch sâu và sau đó là tắc mạch phổi, chỉ huyết khối tĩnh mạch sâu được báo cáo)

† Từng đối tượng có thể bị nhiều hơn một biến cố và được trình bày trong cả hai cách phân loại

Hiệu quả của apixaban trong phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát được duy trì trên các phân nhóm, bao gồm tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI) và chức năng thận.

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

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

	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5,0 mg (N=811)	Giả dược (N=826)	Nguy cơ tương đối (khoảng tin cậy 95%)	
				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 + không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng	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 dạ dày-ruột nghiêm trọng theo ISTH đã được đánh giá xảy ra ở 1 bệnh nhân (0,1%) điều trị bằng apixaban với liều 5 mg, 2 lần/ngày, không có bệnh nhân nào dùng liều 2,5 mg, 2 lần/ngày và 1 bệnh nhân (0,1%) 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 với nồng độ tối đa (C_{max}) xuất hiện từ 3-4 giờ sau khi dùng thuốc. Dùng thuốc cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến diện tích dưới đường cong (AUC) hoặc C_{max} của apixaban ở liều 10 mg. Apixaban có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Apixaban thể hiện được động học tuyến tính với nồng độ thuốc trong máu tỷ lệ thuận với liều dùng, đối với các liều lên đến 10 mg dùng đường uống. Ở liều ≥ 25 mg sự hấp thu của apixaban bị hạn chế bởi tốc độ hòa tan nên sinh khả dụng giảm. Các thông số nồng độ apixaban thể hiện sự thay đổi từ thấp đến trung bình được phản ánh bởi sự thay đổi của hệ số biến thiên (coefficient of variation - CV) trong từng đối tượng là khoảng 20% và giữa các đối tượng là khoảng 30%.

Sau khi dùng đường uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg được nghiền nát pha vào 30 ml nước, nồng độ thuốc trong máu tương tự như nồng độ thuốc trong máu sau khi dùng đường uống 2 viên nén 5 mg nguyên cả viên. Sau khi dùng đường uống 10 mg apixaban dưới dạng 2 viên nén 5 mg nghiền nát với 30 g táo xay nhuyễn, C_{max} thấp hơn 21% và AUC thấp hơn 16% khi so với dùng 2 viên nén 5 mg nguyên cả viên. Sự giảm nồng độ thuốc trong máu không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Sau khi dùng viên nén apixaban 5 mg nghiền nát pha vào 60 ml Dextrose 5% trong nước (D5W) và đưa vào qua một ống thông mũi-dạ dày, nồng độ thuốc trong máu tương tự như nồng độ đã thấy trong các thử nghiệm lâm sàng khác liên quan đến những đối tượng khỏe mạnh dùng một liều đơn viên nén apixaban 5 mg đường uống.

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

Phân bố

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

Chuyển hóa sinh học và thải trừ

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

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

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

Suy thận

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

Ở những đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), AUC của apixaban đã tăng lên 36% khi dùng một liều đơn apixaban 5 mg ngay sau khi thẩm tách máu, so với AUC được quan sát thấy ở những đối tượng có chức năng thận bình thường. Việc thẩm tách máu bắt đầu 2 giờ sau khi dùng một liều đơn apixaban 5 mg làm giảm AUC của apixaban 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 nhiều khả năng không phải là một biện pháp có hiệu quả để kiểm soát quá liều apixaban.

Suy gan

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

Bệnh nhân cao tuổi

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

Giới tính

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

Nguồn gốc dân tộc và chủng tộc

Kết quả qua các nghiên cứu pha I không cho thấy sự khác biệt rõ ràng về dược động học của apixaban giữa các đối tượng là người da trắng, người Châu Á và người da đen/người Mỹ gốc Phi. Phân tích dược động học theo quần thể ở những bệnh nhân dùng apixaban nói chung phù hợp với kết quả của nghiên cứu pha I.

Thể trọng

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

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Mối quan hệ dược động học/dược lực học (PK/PD) giữa nồng độ apixaban trong huyết tương

và một số tiêu chí đánh giá được 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). Mọi 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. Mọi quan hệ được động học/được lực học được quan sát thấy ở bệnh nhân nhất quán với mọi quan hệ được thiết lập ở những đối tượng khỏe mạnh.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư, khả năng sinh sản và sự phát triển của phôi-thai và độc tính đối với thanh thiếu niên.

Các tác dụng chính được quan sát thấy trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại liên quan đến tác dụng được lực học của apixaban trên các chỉ số đông máu. Trong các nghiên cứu về độc tính, tăng ít hoặc không tăng xu hướng xuất huyết đã được quan sát thấy. Tuy nhiên, vì điều này có thể là do độ nhạy thấp hơn của các loài động vật so với người, kết quả này cần được diễn giải thận trọng khi ngoại suy cho người.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Giữ sản phẩm trong bao bì gốc.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Mylan Laboratories Limited,

Plot No. H-12 & H-13, MIDC, Waluj, Aurangabad 431136, Maharashtra State, Ấn Độ.

