

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

NUNLEY-2,5

Viên nén bao phim

NUNLEY-5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim NUNLEY-2,5 chứa:

Thành phần được chất:

Apixaban2,5 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M101, lactose monohydrat, povidon (kollidon 30), croscarmellose natri, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, opadry AMB II (polyvinyl alcohol, talc, titan dioxid, glyceryl monocaprilcaprat, natri lauryl sulphat)

Mỗi viên nén bao phim NUNLEY-5 chứa:

Thành phần được chất:

Apixaban.....5 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể M101, lactose monohydrat, povidon (kollidon 30), croscarmellose natri, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, opadry AMB II (polyvinyl alcohol, talc, titan dioxid, glyceryl monocaprilcaprat, natri lauryl sulphat)

2. DẠNG BÀO CHẾ

NUNLEY-2,5: Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

NUNLEY-5: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

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

Phòng ngừa đột quy và 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 quy hoặc thiếu máu não cục bộ tạm thời (TIA); Tuổi ≥ 75 ; Tăng huyết áp; Đái tháo đường; Suy tim có triệu chứng ($\geq$ độ II theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York - NYHA).

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

4. LIỀU DÙNG - CÁCH 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 2,5 mg 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 thuốc chống đông máu dùng trước đó để dự phòng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch cũng như rủi ro bị xuất huyết sau phẫu thuật khi quyết định về thời gian cho dùng thuốc trong khung 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 tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF)

Liều apixaban khuyến nghị là 5 mg 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 đây: Tuổi ≥ 80 , trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg, hoặc creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/ dL (133 micromol/ L).

Điều trị nên được duy trì lâu dài.

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

Liều dùng apixaban được khuyến nghị để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu cấp tính và điều trị tắc mạch 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 tắc mạch phổi là 2,5 mg đường uống, ngày hai lần. Khi chỉ định phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch 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 chống đông máu khác như chỉ định trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1:

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

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

Quên dùng thuốc

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

Chuyển đổi

Việc chuyển phương pháp điều trị từ thuốc chống đông máu 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 kháng vitamin K (Vitamin K Antagonist - VKA) sang apixaban

Khi chuyển bệnh nhân từ điều trị kháng vitamin K (VKA) sang apixaban, warfarin hoặc thuốc kháng vitamin K khác nên được ngừng điều trị 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 kháng vitamin K

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

Suy thận

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

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

- 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), điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTet), apixaban phải được sử dụng thận trọng.
- Để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAf):
 - + Bệnh nhân nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần.
 - + Bệnh nhân có creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/ dL (133 micromol/ L) và có tuổi ≥ 80 hoặc cân nặng ≤ 60 kg cũng nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần.

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

Suy gan

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

Thuốc này không được khuyến nghị 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 enzym gan alanin aminotransferase (ALT)/ aspartat aminotransferase (AST) tăng $> 2 \times$ ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin tổng thể $\geq 1,5 \times$ ULN đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó apixaban phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này. 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 tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTet) - Không cần điều chỉnh liều.

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

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi

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

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

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

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

Bệnh nhân nhi

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả 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 uống với nước, cùng hoặc không cùng thức ăn.

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

Viên nén apixaban được nghiền nát bên trong nước, D5W, nước táo, và táo xay nhuyễn trong tối đa 4 giờ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Giống như những loại thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng apixaban cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu xuất huyết. Nên sử dụng thuốc này thận trọng với các tình trạng bị tăng nguy cơ xuất huyết. Cần ngừng dùng apixaban nếu bị xuất huyết nghiêm trọng.

Mặc dù liệu pháp điều trị với apixaban không đòi hỏi phải theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu, xét nghiệm định lượng tính đối kháng yếu tố Xa (anti-Factor Xa) có hiệu chuẩn có thể có ích trong những trường hợp đặc biệt khi 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.

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

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

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

Cần thận trọng nếu bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs - NSAID), bao gồm acid acetylsalicylic.

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

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân mắc hội chứng hậu mạch vành cấp nguy cơ cao, có đặc điểm 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, có báo cáo tăng đáng kể nguy cơ bị xuất huyết nghiêm trọng theo ISTH (Hiệp hội Quốc tế về Bệnh huyết khối và Cầm máu) với apixaban (5,13% một năm) so với giả được (2,04% một năm).

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

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

Bệnh nhân dùng van tim nhân tạo

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

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. Các phẫu thuật hoặc thủ thuật đó bao gồm các biện pháp can thiệp có xác suất xuất huyết đáng kể về mặt lâm sàng không thể loại trừ được hoặc có nguy cơ xuất huyết không 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 gây xuất huyết thấp. Các phẫu thuật hoặc thủ thuật đó bao gồm cả các biện pháp can thiệp dự kiến phát sinh xuất huyết không đáng kể, không nghiêm trọng ở nơi xuất huyết hoặc dễ kiểm soát.

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

Apixaban cần được bắt đầu cho dùng lại sau khi tiến hành thủ thuật xâm lấn hoặc can thiệp bằng phẫu thuật càng sớm càng tốt miễn là tình trạng lâm sàng cho phép và đã cầm máu được thích đáng (với phục hồi nhịp tim (cardioversion)).

Ngưng thuốc tạm thời

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

Gây tê hoặc chọc tủy sống/ ngoài màng cứng

Khi tiến hành gây tê trực não tủy (gây tê tủy sống/ ngoài màng cứng) hoặc chọc tủy sống/ ngoài màng cứng, bệnh nhân được điều trị bằng chất chống đông máu để phòng ngừa biến chứng tắc mạch do huyết khối có nguy cơ bị khối tụ máu ngoài màng cứng hoặc 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 ống dẫn lưu ngoài màng cứng sau phẫu thuật hoặc dùng đồng thời với các thuốc khác có ảnh hưởng đến việc đông máu. Ống thông trong màng cứng hoặc nội tủy mạc phải được tháo bỏ ít nhất 5 giờ trước khi dùng liều apixaban đầu tiên. Nguy cơ đó có thể cũng tăng do tổn thương hoặc chọc ngoài màng cứng hoặc tủy sống lặp lại. Bệnh nhân cần được giám sát thường xuyên để tìm những dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương dây thần kinh (ví dụ: Tê hoặc yếu chân, rối loạn chức năng ruột hoặc bàng quang). Nếu ghi nhận tổn thương dây thần kinh, cần chẩn đoán và điều trị khẩn cấp. Trước khi can thiệp vào trực não tủy, bác sĩ cần xem xét lợi ích tiềm năng so với nguy cơ ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu hoặc bệnh nhân sẽ được chống đông máu trong điều trị dự phòng huyết khối.

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng apixaban với việc đặt ống dẫn lưu ngoài màng cứng hoặc nội tủy mạc. Trong trường hợp có nhu cầu này và dựa trên những đặc điểm dược động học tổng quát của apixaban, cần chờ một khoảng thời gian 20 - 30 giờ (tức là 2 x thời gian bán thải) giữa liều apixaban cuối cùng và thời điểm rút ống dẫn lưu, và bỏ qua ít nhất 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 máu mới, có rất ít kinh nghiệm về gây tê vào trực não tủy và do đó nên cực kỳ cẩn trọng khi dùng apixaban trong trường hợp gây tê vào trực não tủy.

Các bệnh nhân tắc mạch phổi huyết đông không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan 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 tắc mạch phổi huyết động không ổn định hoặc có thể được làm tan huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi vì chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của apixaban trong các tình huống lâm sàng này.

Bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến

Chưa thiết lập được tính hiệu quả và an toàn của apixaban trong điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTCL) ở bệnh nhân bị ung thư đang diễn tiến.

Bệnh nhân suy thận

Rất ít dữ liệu lâm sàng cho thấy nồng độ apixaban trong huyết tương tăng lên ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 mL/ phút) là tình trạng có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết tăng lên. 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), 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 (VTCL), cần sử dụng thận trọng apixaban ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 29 mL/ phút).

Để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân 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 trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg nên dùng liều thấp hơn của apixaban là 2,5 mg ngày hai lần.

Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/ phút, hoặc ở bệnh nhân trải qua lọc máu, không có kinh nghiệm lâm sàng 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 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.

Bệnh nhân suy gan

Apixaban chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan liên quan tới 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 enzym gan ALT/AST tăng > 2 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin tổng thể $> 1,5$ x ULN đã được loại ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Vì vậy apixaban nên được sử dụng thận trọng cho nhóm này. Trước khi bắt đầu cho dùng apixaban, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

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

Không nên dùng apixaban cho bệnh nhân đang được điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ: Ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và các chất ức chế enzym protease HIV (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 chất gây cảm ứng của cả CYP3A4 và P-gp

Dùng đồng thời apixaban với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và P-gp (ví dụ: Rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital hoặc St. John's Wort) có thể khiến nồng độ apixaban trong máu giảm $\sim 50\%$. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân rung nhĩ, đã quan sát thấy giảm hiệu quả và nguy cơ xuất huyết cao hơn khi cho dùng apixaban với các chất 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:

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

Phẫu thuật gãy xương khớp háng

Apixaban chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân trải qua phẫu thuật điều trị gãy xương khớp háng để đánh giá tính hiệu quả và an toàn ở các bệnh nhân này. Do đó, không nên 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 thromboplasin hoạt hóa từng phần (aPTT)] theo dự kiến sẽ bị ảnh hưởng bởi cơ chế hoạt động của apixaban. Những thay đổi quan sát thấy trong các xét nghiệm đông máu này ở liều điều trị là nhỏ và có độ biến thiên cao.

Thông tin về tá dược

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

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

Phụ nữ mang thai

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

Phụ nữ cho con bú

Việc apixaban và các chất chuyển hóa của nó có tiết qua sữa người hay không chưa được xác định. Dữ liệu sẵn có trên động vật cho thấy apixaban có tiết qua sữa. Trong sữa chuột cống, nhận thấy rằng tỷ lệ thuốc trong sữa so với trong huyết tương của cá thể mẹ cao (C_{max} xấp xỉ 8, AUC xấp xỉ 30), có thể do thực sự có quá trình vận chuyển thuốc vào sữa. Nguy cơ cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ không thể được loại trừ.

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

Khả năng sinh sản

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

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

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

9. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Chất ức chế của CYP3A4 và P-gp

Apixaban sử dụng cùng với ketoconazol (400 mg ngày 1 lần), một chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, dẫn đến việc tăng gấp 2 lần AUC trung bình của apixaban và 1,6 lần C_{max} trung bình của apixaban.

Không nên dùng apixaban cho bệnh nhân đang được điều trị toàn thân đồng thời với các chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, như thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ: Ketoconazol, itraconazol, voriconazol và posaconazol) và các chất ức chế enzym protease của HIV (ví dụ: Ritonavir). Các hoạt chất không được xem là chất ức chế mạnh của cả CYP3A4 và P-gp, (ví dụ: Diltiazem, naproxen, amiodaron, verapamil, quinidin) dự kiến sẽ làm tăng nồng độ apixaban trong huyết tương ở mức độ thấp hơn. Ví dụ diltiazem (360 mg ngày 1 lần) được xem là một chất ức chế trung bình của CYP3A4 và ức chế nhẹ của P-gp, dẫn đến tăng 1,4 lần AUC trung bình và tăng 1,3 lần C_{max} của apixaban. Naproxen (500 mg, liều đơn), một chất ức chế của P-gp nhưng

không ức chế CYP3A4, dẫn đến việc tăng lần 1,5 lần và 1,6 lần tương ứng ở AUC trung bình và C_{max} của apixaban. Không phải điều chỉnh liều dùng apixaban khi dùng đồng thời với các chất ức chế kém hiệu lực hơn của CYP3A4 và/ hoặc P-gp.

Chất gây cảm ứng của CYP3A4 và P-gp

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

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

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

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

Sau khi dùng kết hợp enoxaparin (40 mg liều đơn) với apixaban (5 mg liều đơn), đã 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 apixaban được dùng đồng thời với Aspirin 325 mg ngày 1 lần.

Apixaban sử dụng đồng thời với clopidogrel (75 mg ngày 1 lần) hoặc với kết hợp clopidogrel 75 mg và Aspirin 162 mg ngày một lần, hoặc với prasugrel (60 mg sau đó là 10 mg ngày 1 lần) trong nghiên cứu Pha I không cho thấy tăng thời gian chảy máu, hoặc tăng sự ức chế kết tập tiểu cầu có liên quan so với khi không dùng thuốc chống kết tập tiểu cầu đồng thời với apixaban. Hiện tượng các chỉ số trong xét nghiệm đông máu (PT, INR và aPTT) tăng là phù hợp với các tác dụng của apixaban khi dùng đơn lẻ.

Naproxen (500 mg), một chất ức chế P-gp dẫn đến tăng gấp 1,5 lần và 1,6 lần tương ứng AUC trung bình và C_{max} của apixaban. 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.

Bất chấp những phát hiện này, vẫn có thể có những người có đáp ứng dược lực rõ ràng hơn khi các chất kháng tiểu cầu được dùng chung với apixaban. Nên thận trọng khi dùng đồng thời apixaban với NSAID (bao gồm cả acid acetylsalicylic) vì các thuốc này thường làm tăng nguy cơ xuất huyết. Có báo cáo tăng đáng kể nguy cơ xuất huyết khi kết hợp ba thuốc apixaban, Aspirin và clopidogrel trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp.

Không nên dùng đồng thời các thuốc liên quan đến tình trạng xuất huyết nghiêm trọng với apixaban như: Các chất làm tan huyết khối, chất đối kháng thụ thể GP1b/IIIa, thienopyridin (ví dụ: Clopidogrel), dipyridamol, dextran và sulfipyrazon.

Các liệu pháp đồng thời khác

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

Tác dụng của apixaban đối với các thuốc khác

Nghiên cứu về apixaban *in vitro* cho thấy không có tác dụng ức chế nào đối với hoạt động của CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 hay CYP3A4 ($IC_{50} > 45 \mu M$) và có tác dụng ức chế yếu đối với hoạt động của CYP2C19 ($IC_{50} > 20 \mu M$) ở nồng độ cao hơn đáng kể so với nồng độ đỉnh trong huyết tương quan sát được trên bệnh nhân. Apixaban không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ở nồng độ lên đến $20 \mu M$. Do đó, apixaban được cho là 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 chất ức chế đáng kể của P-gp.

Ở những nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng khỏe mạnh như mô tả bên dưới, apixaban không làm thay đổi dược động học của digoxin, naproxen hay atenolol một cách có ý nghĩa.

Digoxin

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

Naproxen

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

Atenolol

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

Than hoạt tính

Cho dùng than hoạt tính làm giảm nồng độ apixaban.

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

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là xuất huyết, vết bầm tím, chảy máu cam, và tụ máu (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 thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp), tổng cộng 11% bệnh nhân điều trị bằng apixaban 2,5 mg ngày 2 lần có tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ tổng thể của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 10% trong nghiên cứu so sánh apixaban với enoxaparin.

Trong các nghiên cứu rung nhĩ không do bệnh van tim, tỷ lệ tổng thể của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 24,3% 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 đường tiêu hóa nghiêm trọng theo ISTH (bao gồm đường tiêu hóa trên, đường tiêu hóa dưới, và xuất huyết trực tràng) khi dùng apixaban là 0,76%/năm. Tỷ lệ xuất huyết nội nhân nghiêm trọng theo ISTH khi dùng apixaban là 0,18%/năm.

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

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất, sử dụng các quy ước sau đây: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) lần lượt với phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch

(VTEp), rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), và điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTET).

Bảng 2

Phân loại theo hệ cơ quan	Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải quan đột phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)	Phòng ngừa đột quy và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAF)	Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTET)
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>			
Thiếu máu	Thường gặp	-	-
Giảm tiểu cầu	Ít gặp	-	-
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>			
Quá mẫn, phù do dị ứng và sốc phản vệ	Hiếm gặp	Ít gặp	-
Ngứa	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp*
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>			
Xuất huyết não	-	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn mắt</i>			
Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc)	Hiếm gặp	Thường gặp	Ít gặp
<i>Rối loạn mạch máu</i>			
Xuất huyết, tụ máu	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp do thủ thuật)	Ít gặp	-	-
Xuất huyết trong ổ bụng	-	Ít gặp	-
<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	-	Hiếm gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>			
Buồn nôn	Thường gặp	-	-
Xuất huyết tiêu hóa	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết do trĩ, xuất huyết miệng	-	Ít 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 mổ bụng	-	Hiếm gặp	-
<i>Rối loạn gan mật</i>			

Tăng transaminase, tăng aspartat aminotransferase, tăng gammaglutamyltransferase, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng bilirubin huyết	Ít gặp	-	-
Rối loạn da và mô dưới da			
Phát ban da	-	Ít gặp	-
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			
Xuất huyết cơ	Hiếm gặp	-	-
Rối loạn thận và tiết niệu			
Tiểu tiện ra máu	Ít gặp	Thường gặp	Thường gặp
Rối loạn hệ sinh sản và vú			
Xuất huyết âm đạo bất thường, xuất huyết niệu sinh dục	-	Ít gặp	Ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc			
Chảy máu nơi dùng thuốc	-	Ít gặp	-
Kết quả xét nghiệm, kiểm tra			
Xét nghiệm máu ăn dương tính	-	Ít gặp	Ít gặp
Tổn thương, nhiễm độc và các biến chứng do thủ thuật			
Vết bầm tím	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Xuất huyết sau khi làm thủ thuật (bao gồm tụ máu sau khi làm thủ thuật, xuất huyết ở vết thương, tụ máu nơi châm kim lấy máu và xuất huyết nơi đặt ống thông), vết thương chảy dịch, xuất huyết ở vết rạch mô (bao gồm cả tụ máu ở vết rạch mô), xuất huyết do phẫu thuật	Ít gặp	-	-
Xuất huyết do chấn thương, xuất huyết sau khi làm thủ thuật, xuất huyết ở vết rạch mô	-	Ít gặp	Ít gặp

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

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

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

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

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Apixaban không có thuốc giải độc. Dùng quá liều apixaban có thể dẫn đến nguy cơ xuất huyết cao hơn. Trong trường hợp bị biến chứng xuất huyết, phải ngưng điều trị và điều tra nguyên nhân gây xuất huyết. Tiến hành 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 trên đối tượng khỏe mạnh với liều dùng tối đa 50 mg mỗi ngày từ 3 đến 7 ngày (25 mg ngày 2 lần trong 7 ngày hoặc 50 mg ngày 1 lần trong 3 ngày) không có tác động bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

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

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

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

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

12. DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AF02.

Cơ chế hoạt động

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

Tác 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 nhỏ và có độ biến thiên cao. Không nên dùng những thay đổi này để đánh giá tác động dược lực học của apixaban. Trong xét nghiệm sản sinh thrombin, apixaban giảm thrombin nội sinh tiềm tàng, một thước đo sự sản sinh thrombin trong huyết tương ở người.

Apixaban cũng thể hiện hoạt tính kháng yếu tố Xa, bằng chứng là việc giảm hoạt tính của 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 thử nghiệm lâm sàng cho phép định lượng tạo màu Heparin Rotachrom®. Hoạt tính kháng yếu tố Xa có mối tương quan tuyến tính chặt chẽ với nồng độ apixaban trong huyết tương, đạt giá trị cực đại tại thời điểm nồng độ apixaban trong huyết tương đạt đỉnh. Mối tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa gần như là tuyến tính trên một phạm vi rộng của liều dùng apixaban.

13. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Apixaban có dược động học tuyến tính với nồng độ thuốc trong máu tăng tỷ lệ thuận với liều, 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 xuống. Các chỉ số về nồng độ apixaban thể hiện độ biến thiên từ thấp tới trung bình được phản ánh bởi hệ số biến thiên (coefficients of variation - CV) trong từng đối tượng và giữa các đối tượng lần lượt là ~20% và ~30%.

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

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

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

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương ở người là khoảng 87%. Thể tích phân bố (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 ở dạng các chất chuyển hóa, với phần lớn được đào thải qua phân. Thải trừ apixaban qua thận chiếm khoảng 27% tổng lượng thanh thải. Thải trừ thêm qua mật và trực tiếp qua ruột được quan sát thấy lần lượt 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*-methyl và hydroxyl hóa tại nhóm 3-oxo piperidin 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 ở người và không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào được tìm thấy trong máu. Apixaban là một cơ chất của các protein vận chuyển, P-gp và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Suy thận

Suy giảm chức năng thận không gây ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh của apixaban. Nồng độ trong máu của apixaban tăng tương ứng với độ suy giảm của chức năng thận, đánh giá qua việc đo độ thanh thải creatinin. Ở người bị 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 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 tương quan giữa nồng độ apixaban trong huyết tương và hoạt tính kháng yếu tố Xa.

Ở những đối tượng bị suy thận giai đoạn cuối (End Stage Renal Disease - ESRD), AUC của apixaban tăng lên 36% khi dùng liều đơn apixaban 5 mg ngay lập tức sau khi thẩm tách máu, so với AUC quan sát thấy ở đối tượng có chức năng thận bình thường. Việc thẩm tách máu bắt đầu hai giờ sau khi dùng liều đơn apixaban 5 mg làm giảm AUC của apixaban 14% trên 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 cách hiệu quả để kiểm soát quá liều apixaban.

Suy gan

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

Người cao tuổi

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

Giới tính

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

Nguồn gốc dân tộc và chủng tộc

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 trên các nhóm đối tượng bệnh nhân dùng apixaban nhìn chung là nhất quán với các kết quả của nghiên cứu pha I.

Cân nặng cơ thể

Khi so sánh với những đối tượng có cân nặng từ 65 đến 85 kg thì nhóm có cân nặng > 120 kg có nồng độ apixaban trong máu thấp hơn khoảng 30% và nhóm có cân nặng < 50 kg có nồng độ apixaban trong máu cao hơn khoảng 30%.

Mối tương quan dược động học/ dược lực học

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

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Điều kiện bảo quản: Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:



DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ

(DAVIPHARM)

Lô M7A, Đường D17, Khu công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC