22M/97 29/06/15

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/6/2017

PFIZER (THAILAND) LIMITED THÁI LAN
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LOT (Số lô):
MAN (NSX):
EXP (HD):

F.P.O.

℞ Thuốc bán theo đơn

Pfizer

Eliquis® apixaban **2.5 mg** Viên nén bao phim

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Hộp 6 vỉ x 10 viên

Eliquis® 2.5 mg apixaban film-coated tablets

F.P.O.

BMS186A

Manufactured by (Sản xuất bởi): **Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company**
State Road No. 3, km 77.5 Humacao, 00791 Puerto Rico, Mỹ.
Packed by (Đóng gói bởi): **Cristol-Myers Squibb S.r.l.**
Loc. Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Ý.
Xuất xứ: Mỹ
DNNK: XXXX
Công ty đăng ký: Pfizer (Thailand) Ltd.

2014-0004135/3

https://vnras.com/drug/

℞ Prescription only

Pfizer

Eliquis® apixaban **2.5 mg** film-coated tablets

Store below 30°C

6 x 10 film-coated tablets

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ THE INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USE.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Indications, dosage and administration, contraindications and other information: please refer to the package insert.
Số đăng ký (Reg. No.): XXXX

Eliquis 2.5 mg

Note:
Variable data will be printed on production line with format below:
LOT (Số lô): XXXX
MAN (NSX): DDMMYY
EXP (HD): DDMMYY

PFIZER (THAILAND) LIMITED THÁI LAN
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LOT (Số lô):
MAN (NSX):
EXP (HD):

F.P.O.

Rx Thuốc bán theo đơn

Pfizer

Eliquis® apixaban **2.5 mg** Viên nén bao phim

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

Hộp 2 vỉ x 10 viên
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

Eliquis® 2.5 mg apixaban film-coated tablets

F.P.O.

Manufactured by (Sản xuất bởi): **Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company**
State Road No. 3, km 77.5 Humacao, 00791 Puerto Rico, Mỹ.
Packed by (Đóng gói bởi): **Bristol-Myers Squibb S.r.l.**
Loc. Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Y.
Xuất xứ: Mỹ
DNNK: XXXX

BMS234A

2014-0004135/1

Rx Prescription only

Pfizer

https://vnras.com/drug/

Eliquis® apixaban **2.5 mg** film-coated tablets

Read the instruction carefully before use
Keep out of reach of children

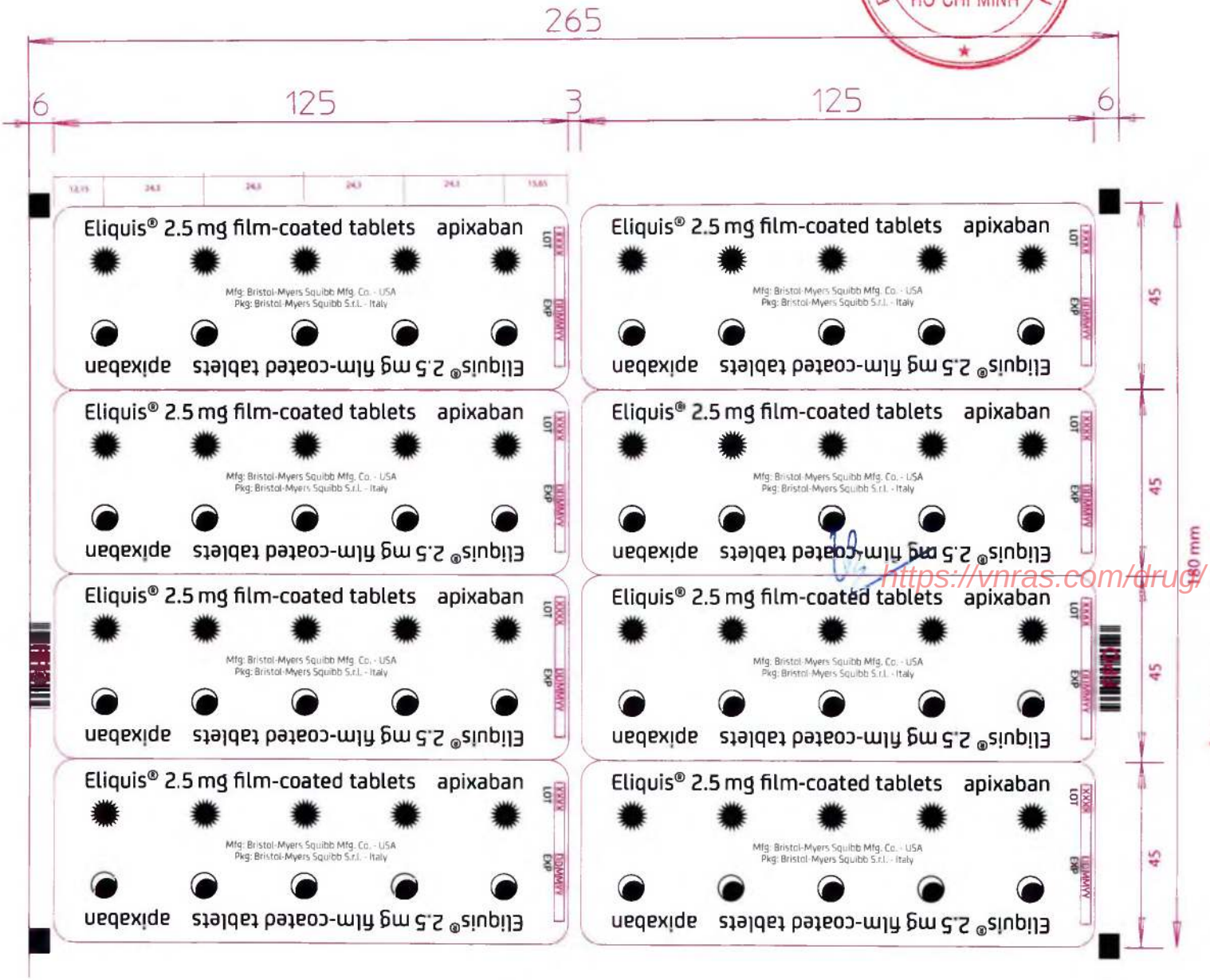
2 x 10 film-coated tablets
Store below 30°C

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Indications, dosage and administration, contraindications and other information:
please refer to the package insert.
Số đăng ký (Reg. No.): XXXX
Công ty đăng ký: Pfizer (Thailand) Ltd.

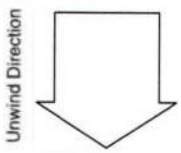
Eliquis 2.5 mg

Note:
Variable data will be printed on production line with format below:
LOT (Số lô): XXXX
MAN (NSX): DDMMYY
EXP (HD): DDMMYY

PFIZER (THAILAND) LIMITED THÁI LAN
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH




https://vnras.com/drug/




Note:
Variable data will be printed on production line with format below:
LOT: XXXX
EXP: DDMMYY

PFIZER (THAILAND) LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

# ELIQUIS®

Apixaban

**Rx**
**CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:**
**Thuốc bán theo đơn.**
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
**Không dùng quá liều chỉ định.**
**Tham khảo ý kiến bác sĩ nếu có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào.**
**Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**
**Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.**
**Để xa tầm tay trẻ em.**

## 1. TÊN THUỐC

**ELIQUIS®**

## 2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

https://vnras.com/drug/

Mỗi viên nén bao phim chứa 2,5 mg hoặc 5 mg apixaban.

Các tá dược với tác dụng đã biết

Mỗi viên nén bao phim 2,5 mg chứa 50,25 mg lactose (xem phần 4.4).

Mỗi viên nén bao phim 5 mg chứa 100,50 mg lactose (xem phần 4.4).

Để xem danh sách đầy đủ các tá dược, xem phần 6.1.

## 3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

## 4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

### 4.1 Chỉ định điều trị

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

Phòng ngừa đột quỵ và 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 thiếu máu não cục bộ tạm thời (TIA); tuổi ≥ 75; tăng huyết áp; đái tháo đường; suy tim có triệu chứng (≥ độ II theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York - NYHA).

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 (xem phần 4.4 cho bệnh nhân tắc mạch phổi huyết động không ổn định).

## 4.2 Liều dùng và 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)*

https://vnras.com/drug/

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 ≥ 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 (xem phần 5.1).

**Bảng 1:**

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

Thời gian điều trị tổng thể nên được cá nhân hóa sau khi đánh giá thận trọng lợi ích điều trị so với nguy cơ xuất huyết (xem phần 4.4).

*Quên dùng thuốc*

Nếu quên dùng 1 liều thuốc, bệnh nhân cần uống Eliquis 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 Eliquis (và ngược lại) có thể được thực hiện vào lúc sử dụng liều kế tiếp theo lịch trình điều trị (xem phần 4.5). Không nên dùng đồng thời các thuốc này.

https://thuocsoc.com/drug/

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

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

*Chuyển từ Eliquis sang điều trị bằng thuốc kháng vitamin K*

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

*Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (xem phần 5.2).

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút), áp dụng các khuyến nghị sau đây (xem phần 4.4 và 5.2):

- 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 ≥ 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 (xem phần 4.4 và 5.2).

*Suy gan*

Eliquis 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 (xem phần 4.3).

Thuốc này không được khuyến nghị dùng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 4.4 và 5.2).

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 (xem phần 4.4 và 5.2).

Những bệnh nhân có enzym gan alanin aminotransferase (ALT) /aspartat aminotransferase (AST) tăng > 2 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường) hoặc bilirubin tổng thể ≥ 1,5 x ULN đã được loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó Eliquis phải được sử dụng thận trọng ở nhóm bệnh nhân này (xem phần 4.4 và 5.2). Trước khi bắt đầu cho dùng Eliquis, nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan.

https://vnras.com/drug/

*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 (xem phần 4.4 và 5.2).

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim - Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn tiêu chí giảm liều dùng (xem *Giảm liều dùng* ở đầu phần 4.2).

*Giới tính*

Không cần điều chỉnh liều (xem phần 5.2).

*Người cao tuổi*

Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEp) và điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, điều trị tắc mạch phổi và phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi (VTEt) – Không cần điều chỉnh liều (xem phần 4.4 và 5.2).

Bệnh nhân bị rung nhĩ không do bệnh van tim – Không cần điều chỉnh liều, trừ khi thỏa mãn tiêu chí giảm liều dùng (xem *Giảm liều dùng* ở đầu phần 4.2).

*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 Eliquis ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

**Cách dùng**

Dùng đường uống. Eliquis nên được uống với nước, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Với bệnh nhân không thể nuốt cả viên nén, viên nén Eliquis 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 (xem phần 5.2). Ngoài ra, viên nén Eliquis có thể được nghiền nát và khuấy vào 60 mL nước hoặc D5W và cho dùng ngay qua ống thông mũi dạ dày (xem phần 5.2).

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

## 4.3 Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1.
- 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 5.2).
- Tổn 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, rivaroxaban, dabigatran…) trừ các trường hợp chuyển đổi thuốc chống đông máu cụ thể (xem phần 4.2) hoặc khi UFH được cho dùng ở liều cần thiết để giữ cho ống thông tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm được thông thoáng (xem phần 4.5).

https://vnras.com/drug/

## 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Nguy cơ xuất huyết

Giống như những loại thuốc chống đông máu khác, bệnh nhân dùng Eliquis 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 Eliquis nếu bị xuất huyết nghiêm trọng (xem phần 4.8 và 4.9).

Mặc dù liệu pháp điều trị với apixapan 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 (xem phần 5.1).

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 (xem phần 4.3).

Việc sử dụng đồng thời ELIQUIS với chất kháng tiểu cầu làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần 4.5).

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 Eliquis (xem phần 4.5).

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 Eliquis.

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%).

https://vnras.com/drug/

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 dược (2,04% một năm).

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

Có ít kinh nghiệm về việc dùng các chất làm tan huyết khối để điều trị đột quỵ 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 Eliquis chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dùng van tim nhân tạo, kèm hoặc không kèm rung nhĩ. Do đó, việc sử dụng Eliquis không được khuyến nghị trong trường hợp này.

Phẫu thuật và các thủ thuật xâm lấn

Eliquis 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.

Eliquis 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 cẩn 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.

Eliquis 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), xem phần 4.2).

Ngưng thuốc tạm thời

Việc ngưng sử dụng thuốc chống đông máu, bao gồm Eliquis, 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 nếu phải tạm ngưng dùng thuốc chống đông máu có Eliquis 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 trục 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 Eliquis 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 trục 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.

https://vnpharm.com/drug/

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 trục não tủy và do đó nên cực kỳ cẩn trọng khi dùng apixaban trong trường hợp gây tê vào trục não tủy.

Các bệnh nhân tắc mạch phổi huyết động không ổn định hoặc bệnh nhân cần làm tan huyết khối hoặc thủ thuật loại bỏ huyết khối ở phổi

Không nên dùng Eliquis 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 (VTEt) 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 (VTEt), cần sử dụng thận trọng apixaban ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-29 mL/phút) (xem phần 4.2 và 5.2).

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 ≥ 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 (xem phần 4.2).

https://vnras.com/drug/

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 (xem phần 4.2 và 5.2).

Bệnh nhân cao tuổi

Tuổi cao có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (xem phần 5.2).

Ngoài ra, nên thận trọng khi cho dùng Eliquis 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 (xem phần 5.2).

Bệnh nhân suy gan

Eliquis 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 (xem phần 4.3).

Không nên dùng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần 5.2).

Nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh A hoặc B) (xem phần 4.2 và 5.2).

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

Eliquis nên được sử dụng thận trọng cho nhóm này (xem phần 5.2). Trước khi bắt đầu cho dùng Eliquis, 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 Eliquis 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 (xem phần 4.5), 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 Eliquis 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 ~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 (xem mục 4.5):

- 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, 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.

https://vnmedi.com/drug/

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 thromboplastin 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 (xem phần 5.1).

Thông tin về tá dược

Eliquis có chứa lactose. 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.

## 4.5 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 Eliquis 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) (xem phần 4.4).

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.

https://vnras.com/drug/

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 (xem phần 4.4).

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 (xem phần 4.3).

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 Eliquis 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 (xem phần 4.4).

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

<u>Các liệu pháp đồng thời khác</u>

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 nhau, 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.

https://vnras.com/drug/

<u>Tác dụng của apixaban đối với các thuốc khác</u>

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 μM) và có tác dụng ức chế yếu đối với hoạt động của CYP2C19 ($IC_{50}$ > 20 μM) 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 μM. 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 (xem phần 4.9).

## 4.6 Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ mang 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 hoá 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.

https://vnras.com/drug/

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 (xem phần 5.3).

## 4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

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

## 4.8 Các tác dụng không mong muốn

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 (xem phần 5.1).

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 nhãn nghiêm trọng theo ISTH khi dùng apixaban là 0,18%/năm.

Trong các nghiên cứu điều trị biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTEt), tần suất tổng thể của các tác dụng không mong muốn liên quan đến xuất huyết khi dùng apixaban là 15,6% trong nghiên cứu so sánh apixaban với enoxaparin/warfarin và 13,3% trong nghiên cứu so sánh apixaban với giả dược (xem phần 5.1).

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 cho thấy các tác dụng không mong muốn được xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất, sử dụng các quy ước sau đây: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); 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).

https://vnras.com/drug/

**Bảng 2**

| **Phân loại theo hệ cơ quan** | **Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua đợt phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)** | **Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAF)** | **Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt)** |
|---|---|---|---|
| *Rối loạn máu và hệ bạch huyết* | | | |
| Thiếu máu | Thường gặp | - | - |
| Giảm tiểu cầu | Ít gặp | - | - |
| *Rối loạn hệ miễn dịch* | | | |
| Quá mẫn, phù do dị ứng và Sốc phản vệ | Hiếm gặp | Ít gặp | - |
| Ngứa | Ít gặp | Ít gặp | Ít gặp* |

| **Phân loại theo hệ cơ quan** | **Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua đợt phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)** | **Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAF)** | **Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt)** |
|---|---|---|---|
| *Rối loạn hệ thần kinh* | | | |
| Xuất huyết não | - | Ít gặp | Hiếm gặp |
| *Rối loạn mắt* | | | |
| Xuất huyết ở mắt (bao gồm xuất huyết kết mạc) | Hiếm gặp | Thường gặp | Ít gặp |
| *Rối loạn mạch máu* | | | |
| Xuất huyết, tụ máu | Thường gặp | Thường gặp | Thường gặp |
| Hạ huyết áp (bao gồm hạ huyết áp do thủ thuật) | Ít gặp | - | - |
| Xuất huyết trong ổ bụng | - | Ít gặp | - |
| *Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất* | | | |
| Chảy máu cam | Ít gặp | Thường gặp | Thường gặp |
| Ho ra máu | Hiếm gặp | Ít gặp | Ít gặp |
| Xuất huyết đường hô hấp | - | Hiếm gặp | Hiếm gặp |
| *Rối loạn tiêu hóa* | | | |
| Buồn nôn | Thường gặp | - | - |
| Xuất huyết tiêu hoá | 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 màng bụng | - | Hiếm gặp | - |
| *Rối loạn gan mật* | | | |
| Tăng transaminase, tăng aspartat aminotransferase, tăng gamma-glutamyltransferase, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng bilirubin huyết | Ít gặp | - | - |
| ***Rối loạn da và mô dưới da*** | | | |
| Phát ban da | - | Ít gặp | - |

https://vnras.com/drug/

| **Phân loại theo hệ cơ quan** | **Phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân trưởng thành đã trải qua đợt phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối theo chương trình (VTEp)** | **Phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân ở bệnh nhân trưởng thành bị rung nhĩ không do bệnh van tim, có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ (NVAF)** | **Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) và tắc mạch phổi (PE), và phòng ngừa tái phát DVT và PE (VTEt)** |
|---|---|---|---|
| *Rối loạn 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 ẩn 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 mổ (bao gồm cả tụ máu ở vết rạch mổ), xuất huyết do phẫu thuật | Ít gặp | - | - |
| Xuất huyết do chấn thương, xuất huyết sau khi làm thủ thuật, xuất huyết ở vết rạch mổ | - | 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)

https://vnras.com/drug/

Dùng Eliquis 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 (xem mục 4.4 và 5.1).

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

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

## 4.9 Quá liều

Eliquis 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.

https://vnras.com/drug/

Nếu tình trạng xuất huyết đe dọa đến tính mạng không thể kiểm soát được bằng các biện pháp nói trên, có thể xem xét sử dụng phức hợp prothrombin đậm đặc hoặc yếu tố VIIa tái tổ hợp. Đã thấy sự đảo ngược các tác dụng dược lực của Eliquis, 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 Eliquis. 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.

# 5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

## 5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý lâm sàng: 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 ảnh cơ chế tác dụng của nó (sự ức chế yếu tố Xa). Do kết quả của sự ức chế yếu tố Xa, apixaban kéo dài thời gian trong các xét nghiệm đông máu như thời gian prothrombin (Prothrombin Time - PT), INR và thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (Activated Partial Thromboplastin Time - aPTT). Những thay đổi quan sát thấy trong các xét nghiệm đông máu này ở liều trị liệu dự kiến là nhỏ và có độ biến thiên cao. Không 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 kít 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.

http://vncas.com/drug/

Bảng 3 bên dưới trình bày nồng độ trong máu ở trạng thái ổn định dự kiến và hoạt tính kháng yếu tố Xa đối với từng chỉ định. Ở bệnh nhân dùng apixaban để phòng ngừa biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật thay thế khớp háng hoặc khớp gối, các kết quả cho thấy mức độ dao động từ đỉnh đến đáy là dưới 1,6 lần. Ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim dùng apixaban để phòng ngừa đột quỵ và tắc mạch toàn thân, các kết quả cho thấy mức độ dao động từ đỉnh đến đáy là dưới 1,7 lần. Ở bệnh nhân dùng apixaban để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi hoặc phòng ngừa tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi, các kết quả cho thấy mức độ dao động từ đỉnh đến đáy là dưới 2,2 lần.

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

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

https://vnras.com/drug/

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

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

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

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

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

Nghiên cứu ADVANCE-3 bao gồm 5.407 bệnh nhân được thay thế khớp háng theo chương trình, và nghiên cứu ADVANCE-2 bao gồm 3.057 bệnh nhân được thay thế khớp gối theo

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

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

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

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

| **Nghiên cứu** | **ADVANCE-3 (khớp háng)** | | | **ADVANCE-2 (khớp gối)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Phương pháp điều trị trong nghiên cứu<br>Liều dùng<br>Thời gian điều trị | Apixaban<br>2,5 mg<br>po bid<br>35 ± 3<br>ngày | Enoxaparin<br>40 mg<br>sc od<br>35 ± 3<br>ngày | Giá trị p | Apixaban<br>2,5 mg<br>po bid<br>12 ± 2<br>ngày | Enoxaparin<br>40 mg<br>sc od<br>12 ± 2<br>ngày | Giá trị p |
| Tổng biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch /tử vong do mọi nguyên nhân | | | | | | |
| Số lượng biến cố/đối tượng<br>Tỷ lệ biến cố | 27/1.949<br>1,39% | 74/1.917<br>3,86% | < 0,0001 | 147/976<br>15,06% | 243/997<br>24,37% | <0,0001 |
| Nguy cơ tương đối (Relative risk)<br>CI 95% | 0,36<br>(0,22; 0,54) | | | 0,62<br>(0,51; 0,74) | | |
| Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch nghiêm trọng | | | | | | |
| Số lượng biến cố/đối tượng<br>Tỷ lệ biến cố | 10/2.199<br>0,45% | 25/2.195<br>1,14% | 0,0107 | 13/1.195<br>1,09% | 26/1.199<br>2,17% | 0,0373 |
| Nguy cơ tương đối (Relative risk)<br>CI 95% | 0,40<br>(0,15; 0,80) | | | 0,50<br>(0,26; 0,97) | | |

https://vnras.com/drug/

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

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

| | ADVANCE-3 | | ADVANCE-2 | |
|---|---|---|---|---|
| | Apixaban 2,5 mg đường uống ngày hai lần 35 ± 3 ngày | Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da ngày một lần 35 ± 3 ngày | Apixaban 2,5 mg đường uống ngày hai lần 12 ± 2 ngày | Enoxaparin 40 mg tiêm dưới da ngày một lần 12 ± 2 ngày |
| Số lượng bệnh nhân được điều trị | n = 2.673 | n = 2.659 | n = 1.501 | n = 1.508 |
| ***Thời gian điều trị*** [1] | | | | |
| Nghiêm trọng | 22 (0,8%) | 18 (0,7%) | 9 (0,6%) | 14 (0,9%) |
| Tử vong | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nghiêm trọng + CRNM | 129 (4.8%) | 134 (5,0%) | 53 (3,5%) | 72 (4,8%) |
| Tổng cộng | 313 (11,7%) | 334 (12,6%) | 104 (6,9%) | 126 (8,4%) |
| ***Thời gian điều trị sau phẫu thuật*** [2] | | | | |
| Nghiêm trọng | 9 (0,3%) | 11 (0,4%) | 4 (0,3%) | 9 (0,6%) |
| Tử vong | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nghiêm trọng + CRNM | 96 (3,6%) | 115 (4,3%) | 41 (2,7%) | 56 (3,7%) |
| Tổng cộng | 261 (9,8%) | 293 (11,0%) | 89 (5,9%) | 103 (6,8%) |

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

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

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

https://vnras.com/drug/

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

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

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

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

- trước đó đã bị đột quỵ hoặc bị cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA)

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

*NGHIÊN CỨU ARISTOTLE*

Trong nghiên cứu Aristotle tổng cộng 18.201 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên cho điều trị mù đôi với apixaban 5 mg ngày hai lần (hoặc 2,5 mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [4,7%], xem phần 4.2) hoặc warfarin (khoảng INR mục tiêu 2,0-3,0), bệnh nhân được cho dùng thuốc nghiên cứu trong trung bình 20 tháng. Tuổi trung bình là 69,1 năm, điểm $CHADS_2$ trung bình là 2,1 và 18,9% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

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

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

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

https://vnras.com/drug/

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

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

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

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

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

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

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

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

https://vnras.com/drug/

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

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

*NGHIÊN CỨU AVERROES*

Trong nghiên cứu AVEROES, tổng cộng 5.598 bệnh nhân được các nghiên cứu viên cho là không thích hợp với thuốc kháng vitamin K được chọn ngẫu nhiên để điều trị với apixaban 5 mg ngày hai lần (hoặc 2,5 mg ngày hai lần ở các bệnh nhân chọn lọc [6,4%], xem phần 4.2) hoặc Aspirin. Aspirin được cho dùng ngày một lần với liều 81 mg (64%), 162 (26,9%), 243 (2,1%), hoặc 324 mg (6,6%) theo quyết định của nghiên cứu viên. Bệnh nhân được cho dùng thuốc trong trung bình 14 tháng. Tuổi trung bình là 69,9 năm, điểm $CHADS_2$ trung bình là 2,0 và 13,6% bệnh nhân bị đột quỵ hoặc TIA trước đó.

Lý do không thích hợp với liệu pháp thuốc kháng vitamin K thường gặp trong nghiên cứu AVERROES bao gồm không thể/nhiều khả năng không đạt được các giá trị INR trong phạm vi yêu cầu (42,6%), bệnh nhân từ chối điều trị với thuốc kháng vitamin K (37,4%), điểm

CHADS2 = 1 và bác sĩ không khuyến nghị dùng thuốc kháng vitamin K (21,3%), không tin tưởng bệnh nhân sẽ tuân thủ hướng dẫn sử dụng thuốc kháng vitamin K (15,0%), và khó khăn/khó khăn được dự đoán trước sẽ gặp khi liên lạc với bệnh nhân trong trường hợp thay đổi liều dùng khẩn cấp (11,7%).

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

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

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

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

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

* Đánh giá bằng phương pháp kiểm định tuần tự được thiết kế nhằm kiểm soát sai số loại 1 (type 1 error) tổng thể trong thử nghiệm.
† Tiêu chí đánh giá phụ.

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

https://vnras.com/drug/

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

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

*Xuất huyết nghiêm trọng được xác định theo tiêu chí của Hiệp hội Quốc tế về Bệnh huyết khối và Cầm máu (ISTH).
† Không nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng

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

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

https://pharmacom/drug/

*Nghiên cứu AMPLIFY*

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

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

Đối với bệnh nhân được tuyển ngẫu nhiên dùng warfarin, phần trăm trung bình thời gian trong phạm vi trị liệu (INR 2,0-3,0) là 60,9. Apixaban cho thấy giảm biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch có triệu chứng tái phát hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch qua các mức trung tâm TTR khác nhau; trong điểm tứ phân vị cao nhất của TTR theo trung tâm, nguy cơ tương đối (Relative risk) của apixaban so với enoxaparin/warfarin là 0,79 (CI 95%, 0,39; 1,61).

Trong nghiên cứu, apixaban thể hiện tính không thua kém so với enoxaparin/warfarin trong tiêu chí đánh giá chính kết hợp biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tái phát có triệu

chứng đã được kết luận (huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong hoặc tắc mạch phổikhông gây tử vong) hoặc tử vong liên quan đến biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (xem Bảng 10).

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

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

https://vnras.com/drug/

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

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

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

**Bảng 11: Kết quả xuất huyết trong nghiên cứu AMPLIFY**

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

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

*NGHIÊN CỨU AMPLIFY-MỞ RỘNG*

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

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

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

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

| | **Apixaban** | **Apixaban** | **Giả dược** | **Nguy cơ tương đối (Relative Risk) (CI 95%)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **2,5 mg (N=840)** | **5,0 mg (N=813)** | **(N=829)** | **Apixaban 2,5 mg so với giả dược** | **Apixaban 5,0 mg so với giả dược** |
| | n (%) | | | | |
| Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) tái phát hoặc tử vong do mọi nguyên nhân | 19 (2,3) | 14 (1,7) | 77 (9,3) | 0,24 (0,15; 0,40)[¥] | 0,19 (0,11; 0,33)[¥] |
| Huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT)[*] | 6 (0,7) | 7 (0,9) | 53 (6,4) | | |
| Tắc mạch phổi (PE)[*] | 7 (0,8) | 4 (0,5) | 13 (1,6) | | |
| Tử vong do mọi nguyên nhân | 6 (0,7) | 3 (0,4) | 11 (1,3) | | |
| VTE tái phát hoặc tử vong liên quan đến VTE | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 73 (8,8) | 0,19 (0,11; 0,33) | 0,20 (0,11; 0,34) |
| VTE tái phát | 14 (1,7) | 14 (1,7) | 76 (9,2) | 0,18 | 0,19 |

https://thuoc.com/drug/

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| hoặc tử vong liên quan đến tim mạch | | | | (0,10; 0,32) | (0,11; 0,33) |
| Huyết khối tĩnh mạch sâu không gây tử vong† | 6 (0,7) | 8 (1,0) | 53 (6,4) | 0,11 (0,05; 0,26) | 0,15 (0,07; 0,32) |
| Tắc mạch phổi không gây tử vong† | 8 (1,0) | 4 (0,5) | 15 (1,8) | 0,51 (0,22; 1,21) | 0,27 (0,09; 0,80) |
| Tử vong liên quan đến VTE | 2 (0,2) | 3 (0,4) | 7 (0,8) | 0,28 (0,06; 1,37) | 0,45 (0,12; 1,71) |

* giá trị p < 0,0001

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

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

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

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

https://vnras.com/drug/

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

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

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

## 5.2 Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của apixaban là khoảng 50% đối với liều lên đến 10 mg. Apixaban được hấp thu nhanh 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 ảnh 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.

https://vnras.com/drug/

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 (Vss) 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 đượcđào 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 hydoroxyl 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

https://vnras.com/drug/

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.

### 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

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

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

## 6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

https://vnras.com/drug/

### 6.1 Danh mục tá dược

Lõi viên:

Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, magnesi stearat.

Vỏ bao phim:

Lactose monohydrat, hypromellose, titan dioxid, triacetin, và oxid sắt vàng (viên nén 2,5mg) hoặc oxid sắt đỏ (viên nén 5 mg).

### 6.2 Không tương thích

Không áp dụng.

### 6.3 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

### 6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

### 6.5 Tính chất và thành phần của bao bì đóng gói

2,5 mg; 5 mg:

- Hộp chứa 2 vỉ PVC/PVDC x 10 viên nén bao phim.

– Hộp chứa 6 vỉ PVC/PVDC x 10 viên nén bao phim.

### 6.6 Thận trọng đặc biệt khi thải bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

® Nhãn hiệu đã đăng ký

**Tiêu chuẩn:** Nhà sản xuất

**Nhà sản xuất:** Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

State Road No. 3, km 77,5 Humacao, 00791 Puerto Rico, Mỹ.

**Đóng gói và xuất xưởng:** Bristol-Myers Squibb S.r.l., Loc. Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Ý.

*LPD Date: 10 May 2016*

*Reference UK SPC date: Jan 2016*

https://vnras.com/drug/

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng