

- 1 ลิกเซียนา® 15 มก.
- 2 ลิกเซียนา® 30 มก.
- 3 ลิกเซียนา® 60 มก.
- 4
- 5 (อีด็อกซาแบน)

## 6 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

- 7 ยาเม็ดเคลือบฟิล์มลิกเซียนา (Lixiana) ขนาดความแรง 15 มก.
- 8 ยาเม็ดเคลือบฟิล์มลิกเซียนา (Lixiana) ขนาดความแรง 30 มก.
- 9 ยาเม็ดเคลือบฟิล์มลิกเซียนา (Lixiana) ขนาดความแรง 60 มก.

10

## 11 2. ส่วนประกอบเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณ

- 12 ลิกเซียนา® 15 มก.
- 13 ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วยยาอีด็อกซาแบน (ในรูปเกลือ tosilate) ขนาด 15 มก.
- 14 ลิกเซียนา® 30 มก.
- 15 ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วยยาอีด็อกซาแบน (ในรูปเกลือ tosilate) ขนาด 30 มก.
- 16 ลิกเซียนา® 60 มก.
- 17 ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วยยาอีด็อกซาแบน (ในรูปเกลือ tosilate) ขนาด 60 มก.
- 18 (สำหรับรายการสารปรุงแต่ง โปรดดูหัวข้อ 6.1)

## 19 3. รูปแบบยา

- 20 ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม
- 21 ลิกเซียนา® 15 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีส้ม รูปกลม (เส้นผ่านศูนย์กลาง 6.7 มม.) ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ “DSC L15”
- 22 ลิกเซียนา® 30 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีชมพู รูปกลม (เส้นผ่านศูนย์กลาง 8.5 มม.) ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ “DSC
- 23 L30”
- 24 ลิกเซียนา® 60 มก.
- 25 : ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีเหลือง รูปกลม (เส้นผ่านศูนย์กลาง 10.5 มม.) ด้านหนึ่งมีสัญลักษณ์ “DSC L60”

26 **4. คุณสมบัติทางคลินิก**

27 **4.1 ข้อบ่งใช้**

28 ลิกเซียนาใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (Systemic  
29 embolism, SE) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (Nonvalvular  
30 Atrial Fibrillation, NVAf) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อยหนึ่งอย่าง เช่น หัวใจล้มเหลวแบบมีเลือดคั่ง ความดันโลหิตสูง  
31 อายุ  $\geq 75$  ปี โรคเบาหวาน เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน หรือโรคสมองขาดเลือดชั่วคราว (Transient  
32 ischemic stroke, TIA)

33 ลิกเซียนาใช้เพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึก (Deep vein thrombosis, DVT) และภาวะลิ่ม  
34 เลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด (Pulmonary embolism, PE) และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันใน  
35 หลอดเลือดดำและหลอดเลือดในปอด (Recurrent DVT and PE) (สำหรับผู้ป่วย PE ที่มีภาวะการไหลเวียนของเลือด  
36 ไม่เสถียร โปรดดูหัวข้อ 4.4)

37 **4.2 ขนาดและวิธีการให้ยา**

38 ขนาดยา

39 *ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด*

40 ขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทานยาอีโดกซาแบน 60 มก. วันละครั้ง

41 ผู้ป่วย NVAf ควรได้รับการรักษาด้วยยาอีโดกซาแบนอย่างต่อเนื่องระยะยาว

42 *รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึก ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด และป้องกันการกลับเป็นซ้ำ*  
43 *ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดในปอด (Recurrent DVT and PE (VTE))*

44 ขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทานยาอีโดกซาแบน 60 มก. วันละครั้ง ภายหลังจากการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของ  
45 เลือดชนิดฉีดเป็นเวลาอย่างน้อย 5 วัน (ดูหัวข้อ 5.1)

46 ไม่ควรให้ยาอีโดกซาแบนพร้อมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด

47 ระยะเวลาการรักษา DVT และ PE (Venous Thrombo Embolism, VTE) และการป้องกัน VTE กลับเป็นซ้ำควร  
48 พิจารณาให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคลภายหลังจากการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอย่าง  
49 ระมัดระวัง (ดูหัวข้อ 4.4) การบำบัดรักษาช่วงสั้น (อย่างน้อย 3 เดือน) ควรพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงที่เกิดขึ้นเป็นครั้ง  
50 คราว (เช่น ภายหลังจากผ่าตัด การบาดเจ็บ และการไม่สามารถเคลื่อนไหวได้ของผู้ป่วย) การรักษาที่นานขึ้นควรอยู่บน  
51 พื้นฐานของปัจจัยเสี่ยงถาวร หรือการเกิด DVT และ PE แบบไม่ทราบสาเหตุ

- 52 ● สำหรับผู้ป่วย NVAF และ VTE ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยาอีดีออกซาแบน ขนาด 30 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่มี  
 53 ปัจจัยทางคลินิกอย่างน้อยหนึ่งอย่างต่อไปนี้
- 54 - ภาวะไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (ค่าการกำจัดครีอะตินีน 15-50 มล./นาที)
  - 55 - น้ำหนักตัว  $\leq 60$  กก.
  - 56 - ใช้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนต่อไปนี้: ไซโคลสปอริน โดรอนดาโรน อิริโทรมัซซิน หรือคีโตโค  
 57 นาโซล
- 58 ● สำหรับผู้ป่วย NVAF สูงอายุที่มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออก อาจพิจารณาลดขนาดยาอีดีออกซาแบน เป็น 15  
 59 มก. วันละครั้ง ขึ้นอยู่กับอายุและสภาวะของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ 4.2)

**ตารางที่ 1 บทสรุปขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วย NVAF และ VTE (DVT และ PE)**

แนวทางสรุปสำหรับขนาดยา		
ขนาดยาที่แนะนำ		ขนาด 60 มก. วันละครั้ง
ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยทางคลินิกอย่างน้อยหนึ่งอย่างต่อไปนี้		
ไตบกพร่อง	ปานกลางถึงรุนแรง (การกำจัดครีอะตินีน 15-50 มล./นาที)	ขนาด 30 มก. วันละครั้ง <sup>a</sup>
น้ำหนักตัวน้อย	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก.	
ยาที่ยับยั้งพี-ไกลโคโปรตีน	ไซโคลสปอริน โดรอนดาโรน อิริโทรมัซซิน คีโตโคนาโซล	

<sup>a</sup> กรณีป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด สำหรับผู้ป่วย NVAF อาจพิจารณาลดขนาดยาเป็น 15 มก. วันละครั้ง ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุและสภาวะของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ 4.2)

60

**61 การลืมนับประทานยา**

62 หากลืมนับประทานยาอีดีออกซาแบน ควรรับประทานยาโดยทันที จากนั้นจึงใช้ยาวันละครั้งตามที่แนะนำในวันต่อมา  
 63 ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาเป็นสองเท่าของขนาดยาที่สั่งในวันเดียวกันเพื่อชดเชยยาที่ลืมนับประทาน

**64 การเปลี่ยนจากยาอื่นไปใช้ยาอีดีออกซาแบน หรือเปลี่ยนจากยาอีดีออกซาแบนไปใช้ยาอื่น**

65 การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างต่อเนื่องมีความสำคัญต่อผู้ป่วย NVAF และ VTE อาจมีบางสถานการณ์  
 66 ที่จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด วิธีการเปลี่ยนยาสามารถดูได้ดังตารางที่ 2

## 67 ตารางที่ 2 การเปลี่ยนจากยาต้านการแข็งตัวของเลือด ในการรักษา NVAf และ VTE (DVT และ PE)

การเปลี่ยนจากยาอื่นไปใช้ยาอีดีอกซาแบน		
การเปลี่ยนยาจาก	ไปใช้ยา	คำแนะนำ
ยาต้านไวตามิน เค (Vitamin K antagonist, VKA)	อีดีอกซาแบน	หยุดใช้ VKA และเริ่มใช้อีดีอกซาแบนเมื่อค่า international normalized ratio (INR) $\leq 2.5$
ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานประเภทอื่นที่ไม่ใช่ยาด้านไวตามิน เค <ul style="list-style-type: none"> <li>● ดาบิกาแทน</li> <li>● ริวาร็อกซาแบน</li> <li>● อะพิซาแบน</li> </ul>	อีดีอกซาแบน	หยุดใช้ยาดาบิกาแทน ริวาร็อกซาแบน หรืออะพิซาแบน และเริ่มให้ยาอีดีอกซาแบนเมื่อถึงเวลา รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในมือต่อไป (ดูหัวข้อ 5.1)
ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด	อีดีอกซาแบน	ไม่ควรใช้ผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้พร้อมกัน  ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (เช่น เฮพารินน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight heparin, LMWH), ฟอนดาพารินักซ์): ให้หยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และเริ่มให้ยาอีดีอกซาแบนเมื่อถึงกำหนดเวลาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งต่อไป

		<p>เฮพารินชนิดไม่แยกส่วน (Unfractionated heparin, UFH) ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: หยุดการ ให้ยาชนิดนี้และให้เริ่มใช้ยาอีตีดอกซา แบนภายหลัง 4 ชม.</p>
<b>การเปลี่ยนจากยาอีตีดอกซาแบนไปใช้ยาอื่น</b>		
<b>การเปลี่ยนยาจาก</b>	<b>ไปใช้ยา</b>	<b>คำแนะนำ</b>
อีตีดอกซาแบน	ยาต้านไวตามิน เค	<p>มีโอกาสที่ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดไม่เพียงพอระหว่างการเปลี่ยนจากยาอีตีดอกซาแบนไปใช้ยาต้านไวตามิน เค จึงต้องมั่นใจว่าฤทธิ์การต้านการแข็งตัวของเลือดยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่อง</p> <p><b>ทางเลือกสำหรับยารับประทาน</b> สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาอีตีดอกซาแบนขนาด 60 มก. วันละครั้ง อยู่ในปัจจุบัน ให้ลดขนาดยาอีตีดอกซาแบนเป็น 30 มก. วันละครั้ง ควบคู่กับยาต้านไวตามิน เค ขนาดที่เหมาะสม</p> <p>สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาด 30 มก. วันละครั้ง อยู่ในปัจจุบัน (มีปัจจัยทางคลินิกอย่างน้อย 1 อย่างต่อไปนี้: ไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (CrCl 15 – 50 มล./นาที) น้ำหนักตัวน้อย หรือใช้ยาที่ยับยั้ง P-gp บางอย่าง) ให้ลดขนาดยาอีตีดอกซาแบนเป็น 15 มก. วันละครั้ง ควบคู่กับยาต้านไวตามิน เค ในขนาดที่เหมาะสม</p>

		<p>ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาต้านไวตามิน เค ขณะเริ่มต้นในขนาดสูง เพื่อให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาโดยทันที (ระหว่าง 2 ถึง 3) แนะนำว่าควรพิจารณาปรับขนาดยาเพื่อคงระดับการรักษาของยาต้านไวตามิน เค ตามแนวทางการรักษาของประเทศในการประเมินค่า INR หรือพิจารณาจากขนาดเดิมหากผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวตามิน เค มาก่อน</p> <p>หากค่า INR <math>\geq 2</math> ควรหยุดใช้ยาอีดีออกซาแบน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (85%) จะได้ค่า INR <math>\geq 2</math> ภายใน 14 วันของการรักษา แนะนำให้หยุดยาอีดีออกซาแบนและปรับขนาดยาต้านไวตามิน เค จนได้ค่า INR ตามเป้าหมายที่ระหว่าง 2 ถึง 3</p> <p>แนะนำว่าในระหว่าง 14 วันแรกของการรักษาร่วม ควรวัดค่า INR อย่างน้อย 3 ครั้งก่อนรับประทานยาอีดีออกซาแบน เพื่อลดผลกระทบของยาอีดีออกซาแบนต่อการวัดค่า INR การใช้ยาอีดีออกซาแบนร่วมกับยาต้านไวตามิน เค สามารถเพิ่มค่า INR ได้ถึง 46% หลังจากให้ยาอีดีออกซาแบนไปแล้ว</p> <p><b>ทางเลือกสำหรับยาฉีด</b></p> <p>หยุดยาอีดีออกซาแบนและให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดร่วมกับยาต้านไวตามิน เค ในการบริหารยา</p>
--	--	--

		ครั้งต่อไป เมื่อได้ค่า INR ตามเป้าหมาย $\geq 2$ ควรหยุดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดต้านไวตามิน เค ต่อไป
อีดีอกซาแบน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานประเภทอื่นที่ไม่ใช่ยาต้านไวตามิน เค	หยุดการใช้ยาอีดีอกซาแบนและเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานอื่น เมื่อถึงกำหนดการรับประทานยาอีดีอกซาแบนครั้งต่อไป
อีดีอกซาแบน	ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด	ไม่ควรใช้ยาเหล่านี้พร้อมกัน หยุดใช้ยาอีดีอกซาแบนและเริ่มให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเมื่อถึงกำหนดการรับประทานยาอีดีอกซาแบนครั้งต่อไป

68 ประชากรกลุ่มพิเศษ

69 ผู้สูงอายุ (ดูหัวข้อ 5.1 และ 5.2)

70 <ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด ในผู้ป่วย NVAF>

71 สำหรับผู้สูงอายุ (อายุประมาณ 80 ปีหรือมากกว่า) ที่เข้าเกณฑ์ทั้งสองข้อต่อไปนี ควรพิจารณาขนาดยาอีโดกซาแบน  
72 ที่เหมาะสม โดยคำนึงถึงประโยชน์ในการรักษาและความเสี่ยงของภาวะเลือดออก หากจำเป็นอาจพิจารณาให้ยาอีโดก  
73 ซาแบนขนาด 15 มก. วันละครั้ง

74 1. มีความเสี่ยงของภาวะเลือดออกอย่างน้อยหนึ่งข้อต่อไปนี้

- 75 - มีประวัติเลือดออกที่ร้ายแรงสำคัญ เช่น เลือดออกในสมอง เลือดออกในตา และเลือดออกในทางเดิน  
76 อาหาร
- 77 - น้ำหนักตัวน้อย ( $\leq 45$  กก.)
- 78 - มีค่าการกำจัดครีอะตินิน  $\geq 15$  มล./นาที และ  $< 30$  มล./นาที
- 79 - ใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เป็น  
80 ประจำ
- 81 - ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด

82 2. ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาอีโดกซาแบนในขนาดปกติ หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตัวอื่นได้  
83 เนื่องจากมีความเสี่ยงของภาวะเลือดออก

84 ผู้ป่วยไตบกพร่อง

85 ● ควรประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยทุกรายด้วยการคำนวณค่าการกำจัดครีอะตินิน (CrCl) ก่อนเริ่มการรักษา  
86 ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย (ค่าการกำจัดครีอะตินิน  $< 15$  มล./นาที) ไม่ควรได้รับยาอีโดกซาแบน  
87 ผู้ป่วยที่มีค่าการกำจัดครีอะตินินระหว่าง 15-50 มล./นาที ควรได้รับยาอีโดกซาแบนขนาด 30 มก. ต่อวัน <sup>a</sup>  
88 ผู้ป่วยที่มีค่าการกำจัดครีอะตินิน  $> 50$  มล./นาที ควรได้รับยาอีโดกซาแบนขนาด 60 มก. ต่อวัน และ  
89 พิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีค่าการกำจัดครีอะตินินสูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4)

90 ● ควรประเมินการทำงานของไตเมื่อสงสัยว่ามีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในระหว่างการรักษา (เช่น  
91 ปริมาตรเลือดลดลง สูญเสียน้ำ และในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาอื่นบางตัว)

92 วิธีการที่นำมาใช้ประเมินค่าการทำงานของไต ในระหว่างการพัฒนาทางคลินิกของยาอีโดกซาแบน คือใช้สูตรการ  
93 คำนวณของ Cockcroft-Gault ดังนี้

94 ● สำหรับค่าครีอะตินินในหน่วย ไมโครโมล/ลิตร

95 
$$\frac{1.23 \times (140 - \text{อายุ [ปี]}) \times \text{น้ำหนัก [กก.]} \times (0.85 \text{ หากเป็นผู้หญิง})}{\text{ค่าครีอะตินินในซีรัม [ไมโครโมล/ลิตร]}}$$

96

97 ● สำหรับค่าครีอะตินินในหน่วย มก./ดล.

98 
$$\frac{(140 - \text{อายุ [ปี]}) \times \text{น้ำหนัก [กก.]} \times (0.85 \text{ หากเป็นผู้หญิง})}{\text{ค่าครีอะตินินในซีรัม [ไมโครโมล/ลิตร]}}$$



- 99 72 x ค่าครีเอตินีนในซีรัม [มก./ดล.]
- 100 แนะนำให้ใช้สูตรดังกล่าวในการคำนวณเพื่อประเมินค่าการกำจัดครีเอตินีน (CrCl) ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาด้วย
- 101 ยาอีโตกซาแบน
- 102 ● ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยไตบกพร่องเล็กน้อย (ค่าการกำจัดครีเอตินีน (CrCl) 50 – 80 มล./นาที) คือ รับประทาน
- 103 ยาอีโตกซาแบน 60 มก. วันละครั้ง
- 104 ● ในผู้ป่วยไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (ค่าการกำจัดครีเอตินีน (CrCl) 15 – 50 มล./นาที) ขนาดยาที่แนะนำ คือ
- 105 รับประทานยาอีโตกซาแบน 30 มก. วันละครั้ง<sup>a</sup> (ดูหัวข้อ 5.2)
- <sup>a</sup> กรณีป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือด สำหรับผู้ป่วย NVAf ที่มีค่าการกำจัดครีเอตินีน  $\geq$  15 มล./นาที และ  $<$  30 มล./นาที อาจพิจารณาขนาดยาเป็น 15 มก. วันละครั้ง ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุและสถานะของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ 4.2)
- 106 ● ไม่แนะนำให้ใช้ยาอีโตกซาแบนในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (End-stage renal disease, ESRD) (ค่าการกำจัดค
- 107 รีเอตินีน (CrCl)  $<$  15 มล./นาที) หรือกำลังได้รับการฟอกเลือด (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)
- 108
- 109 **ผู้ป่วยไตบกพร่อง**
- 110 ควรตรวจสอบการทำงานของไตก่อนการรักษาด้วยยาอีโตกซาแบน
- 111
- 112 ห้ามใช้ยาอีโตกซาแบนในผู้ป่วยโรคตับที่สัมพันธ์กับภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติและปัจจัยเสี่ยงเลือดออกอย่างมี
- 113 นัยสำคัญทางคลินิก (ดูหัวข้อ 4.3)
- 114 ไม่แนะนำให้ใช้ยาอีโตกซาแบนในผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)
- 115 ในผู้ป่วยไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยาอีโตกซาแบน 60 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ 5.2)
- 116 ควรใช้ยาอีโตกซาแบนด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.4)
- 117 ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (Alanine aminotransferase, ALT) หรือ Aspartate transaminase, AST) มากกว่า 2
- 118 เท่าของค่าปกติสูงสุด) หรือค่าบิลิรูบิน ทั้งหมด  $\geq$  1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด ถูกคัดออกจากการเข้าร่วมการศึกษาทาง
- 119 คลินิก ควรใช้ยาอีโตกซาแบนด้วยความระมัดระวังในประชากรกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)
- 120 **น้ำหนักตัว**
- 121 สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักตัว  $\leq$  60 กก. ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยาอีโตกซาแบน 30 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ 5.2)

- 122 กรณีป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือด สำหรับผู้ป่วย NVAf ที่มีน้ำหนักตัว
- 123 น้อย ( $\leq 45$  กก.) อาจพิจารณาลดขนาดยาเป็น 15 มก. วันละครั้ง ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุและสถานะของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ
- 124 4.2)
- 125 **เพศ**
- 126 ไม่จำเป็นต้องลดขนาดยา (ดูหัวข้อ 5.2)
- 127 **การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (P-gp)**
- 128 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อไปนี้: ไซโคลสปอริน โดรนาโดโรน อิริโทรมัยซิน
- 129 หรือคีโตโคนาโซล ขนาดยาที่แนะนำ คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด 30 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ 4.5)
- 130 ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับการใช้ร่วมกับยาอะมิโอดาโรน ควินิดีน หรือเวราพามิล (ดูหัวข้อ 4.5)
- 131 ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น รวมถึงยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มโปรตี
- 132 เอสอินฮิบิเตอร์
- 133 **ประชากรเด็ก**
- 134 ไม่มีการศึกษาพิสูจน์ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือดในเด็กและวัยรุ่นที่อายุต่ำกว่า 18 ปี
- 135 **ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ (cardioversion)**
- 136 ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ (cardioversion) สามารถเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือ
- 137 ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดต่อเนื่องได้
- 138 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อน ก่อนการทำ Transesophageal
- 139 echocardiogram guided (TEE-guided) cardioversion ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างน้อย 2 ชั่วโมง เพื่อให้แน่ใจ
- 140 ว่ายาออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเพียงพอ (ดูหัวข้อ 5.1 และ 5.2) และควรเริ่มการทำ cardioversion
- 141 ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
- 142 **ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี cardioversion:** ก่อนที่ผู้ป่วยจะทำการรักษาด้วยวิธี cardioversion ผู้ป่วย
- 143 ต้องได้รับการยืนยันว่าได้รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดตามแพทย์สั่ง การตัดสินใจเริ่มให้การรักษาหรือพิจารณา
- 144 ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ควรเป็นไปตามคำแนะนำในการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดใน
- 145 ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ (cardioversion)
- 146 **วิธีการให้ยา**
- 147 สำหรับรับประทาน

148 สามารถรับประทานยาอีดีอกซาแบนพร้อมอาหารหรือขณะท้องว่าง (ดูหัวข้อ 5.2)  
149 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาทั้งเม็ดได้ สามารถบดยาอีดีอกซาแบนผสมน้ำเปล่า หรือซอสแอปเปิ้ล (Apple puree) และ  
150 รับประทานทันทีหลังผสมเสร็จ (ดูหัวข้อ 5.2)  
151 ในกรณีที่ผู้ป่วยให้ยาผ่านทางสายยางให้อาหาร อาจบดยาอีดีอกซาแบนและผสมน้ำเปล่าในปริมาณเล็กน้อยและให้ยา  
152 ผ่านทางสายยางนั้น หลังจากนั้นควรเทน้ำเปล่าเพื่อล้างยาที่ติดค้างอยู่ในสายยาง (ดูหัวข้อ 5.2) ยาอีดีอกซาแบนที่บด  
153 ผสมมีความคงตัวในน้ำเปล่าและซอสแอปเปิ้ลได้นานถึง 4 ชั่วโมง

#### 154 4.3 ข้อห้ามใช้

- 155 ● ภาวะภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญหรือสารปรุงแต่งที่ระบุในหัวข้อ 6.1
- 156 ● กำลังมีภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิก
- 157 ● โรคตับที่สัมพันธ์กับภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติและปัจจัยเสี่ยงเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก
- 158 ● มีรอยโรคหรือสภาวะที่พิจารณาแล้วว่าเป็นความเสี่ยงที่สำคัญต่อภาวะเลือดออกรุนแรง ซึ่งอาจรวมถึงแผลเปื่อยใน  
159 ทางเดินอาหารที่เป็นอยู่ในปัจจุบันหรือเร็ว ๆ นี้ มีเนื้องอกหรือมะเร็งที่มีความเสี่ยงในการเลือดออกสูง ได้รับ  
160 บาดเจ็บทางสมองหรือไขสันหลัง ได้รับการผ่าตัดสมอง ไขสันหลังหรือตาเร็ว ๆ นี้ มีภาวะเลือดออกในสมองเร็ว ๆ  
161 นี้ รู้หรือสงสัยว่าเป็นหลอดเลือดในหลอดอาหารโป่งพอง (esophageal varices) การสร้างหลอดเลือด  
162 arteriovenous ผิดปกติ หลอดเลือดโป่งพอง หรือมีความผิดปกติของหลอดเลือดในไขสันหลังหรือในสมอง
- 163 ● ความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 164 ● การรักษาร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น เช่น เฮพารินชนิดไม่แยกส่วน เฮพารินชนิดน้ำหนักโมเลกุล  
165 ต่ำ (อิน็อกซาพาริน ดัลทีพาริน และอื่นๆ) อนุพันธ์ของเฮพาริน (ฟอนดาพารินักซ์ และอื่น ๆ) ยาต้านการแข็งตัว  
166 ของเลือดชนิดรับประทาน (วอร์ฟาริน ดาบิกาเทรน อีเทกซิเลท ริวาร็อกซาแบน อะพิซาแบน และอื่น ๆ) ยกเว้น  
167 ภายใต้อาณัติการแพทย์ที่จำเพาะเจาะจงที่มีการเปลี่ยนการบำบัดรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด  
168 รับประทาน (ดูหัวข้อ 4.2) หรือเมื่อมีการให้ยาเฮพารินชนิดไม่แยกส่วน ในขนาดที่มีความจำเป็นต่อการคงสภาพ  
169 ของการใส่สายสวนหลอดเลือดแดงหรือหลอดเลือดดำส่วนกลาง (ดูหัวข้อ 4.5)
- 170 ● สตรีมีครรภ์หรือให้นมบุตร (ดูหัวข้อ 4.6)

#### 171 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังการใช้ยา

172

173 ยาอีดีอกซาแบนขนาด 15 มก. ไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการเป็นยาเดี่ยวในการรักษา เนื่องจากอาจทำให้ประสิทธิภาพลดลง  
174 ขนาดยานี้มีข้อบ่งใช้ในกระบวนการเปลี่ยนยาอีดีอกซาแบนจากขนาด 30 มก. ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยทางคลินิกอย่างน้อย  
175 หนึ่งอย่าง ดูตารางที่ 1) ไปใช้ยาด้านไวตามิน เค หรือใช้ร่วมกับยาด้านไวตามิน เค ในขนาดที่เหมาะสม (ดูตารางที่ 2

176 และหัวข้อ 4.2) และกรณีป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด สำหรับผู้ป่วย  
177 NVAf อาจพิจารณาขนาดยาเป็น 15 มก. วันละครั้ง ซึ่งขึ้นอยู่กับอายุและสภาวะของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ 4.2)

178 ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก

179 ยาอีโดกซาแบนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก และอาจเป็นสาเหตุให้เกิดเลือดออกร้ายแรงและมีโอกาสทำให้  
180 เสียชีวิตได้ เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น ๆ มีคำแนะนำให้ใช้ยาอีโดกซาแบนด้วยความระมัดระวัง  
181 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเลือดออก (ดูหัวข้อ 4.2) ควรหยุดใช้ยาอีโดกซาแบน หากเกิดภาวะเลือดออกอย่าง  
182 รุนแรง (ดูหัวข้อ 4.8 และ 4.9)

183 ในการศึกษาทางคลินิกการเกิดเลือดออกในชั้นเยื่อหุ้มต่าง ๆ (เช่น เลือดกำเดาไหล ทางเดินอาหาร หรือทางเดิน  
184 ปัสสาวะ) และโลหิตจาง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบนระยะยาวจะเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่  
185 ได้รับยาต้านไวตามิน เค ดังนั้น นอกจากการเฝ้าระวังทางคลินิกที่เหมาะสม การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจค่า  
186 ฮีโมโกลบิน/ฮีมาโตคริตก็จะเป็นประโยชน์ในการตรวจหาความเสี่ยงของภาวะเลือดออกในผู้ป่วย

187 ผู้ป่วยในกลุ่มย่อยต่อไปนี้ คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเกิดภาวะเลือดออก ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับ  
188 การติดตามอาการและอาการแสดงของภาวะเลือดออกแทรกซ้อนและโลหิตจางด้วยความระมัดระวังหลังจากเริ่มต้น  
189 การรักษา (ดูหัวข้อ 4.8) การตรวจพบค่าฮีโมโกลบิน หรือค่าความดันเลือดที่ลดต่ำลงซึ่งไม่สามารถหาเหตุผลอธิบายได้  
190 ควรสืบค้นหาตำแหน่งที่มีเลือดออกเพื่อการรักษาต่อไป  
191 ยังไม่มีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่เป็นที่ยอมรับในการตรวจหาฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยาอีโดกซาแบน  
192 ทั้งนี้ยังไม่มีสารต้านฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดโดยเฉพาะสำหรับยาอีโดกซาแบน (ดูหัวข้อ 4.9)

193 การฟอกเลือดไม่ช่วยขจัดยาอีโดกซาแบนอย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 5.2)

194 ผู้ป่วยสูงอายุ

195 การรับประทานยาอีโดกซาแบนร่วมกับกรดอะเซทิลซาลิซิลิก (Acetylsalicylic acid, ASA) ในผู้ป่วยสูงอายุควรใช้ด้วย  
196 ความระมัดระวังเนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกมากขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5) สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ NVAf (อายุ  
197 ประมาณ 80 ปีหรือมากกว่า) ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก อาจพิจารณาขนาดยาตามความจำเป็น ความเสี่ยง  
198 ต่อภาวะเลือดออกอาจเพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ 4.2)

199

200 ผู้ป่วยไตบกพร่อง

201 ค่าพื้นที่ใต้กราฟ ของความเข้มข้นของยากับเวลา (Area under the curve, AUC) ของอาสาสมัครที่มีไตบกพร่อง  
202 เล็กน้อย (ค่าการกำจัดครีเอตินิน (CrCl) > 50 - 80 มล./นาที) ปานกลาง (CrCl 30 - 50 มล./นาที) และรุนแรง

203 (CrCl< 30 มล./นาที แต่ไม่ได้อยู่ระหว่างฟอกเลือด) เพิ่มขึ้นประมาณ 32% 74% และ 72% ตามลำดับ เมื่อ  
204 เปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติ (ดูหัวข้อ 4.2 สำหรับการปรับลดขนาดยา)

205 ในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย หรือกำลังได้รับการฟอกเลือด ไม่แนะนำให้ใช้ยาอีโตกซาเบน (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.2)

#### 206 การทำงานของไตในผู้ป่วย NVAf

207

208 พบแนวโน้มว่าค่าการกำจัดครีอะตินินที่เพิ่มขึ้น จะทำให้ประสิทธิภาพของยาอีโตกซาเบนลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ  
209 ยาวอร์ฟารินที่ได้รับการบริหารจัดการเป็นอย่างดี (ดูหัวข้อ 5.1 การศึกษาทางคลินิก ENGAGE AF-TIMI 48 และข้อมูล  
210 เพิ่มเติมจากการศึกษาทางคลินิก E314 และ ETNA-AF) ควรใช้ยาอีโตกซาเบนเฉพาะในผู้ป่วย NVAf ที่มีค่าการ  
211 กำจัดครีอะตินินสูง หลังจากการประเมินความเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดอุดตันและเลือดออกอย่างระมัดระวัง

212 การประเมินการทำงานของไต: ควรเฝ้าติดตามค่าการกำจัดครีอะตินินในผู้ป่วยทุกรายในช่วงเริ่มต้นการรักษา และ  
213 ติดตามหลังจากนั้นหากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก (ดูหัวข้อ 4.2)

#### 214 ผู้ป่วยตับบกพร่อง

215 ไม่แนะนำให้ใช้ยาอีโตกซาเบนในผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.2)

216 ควรใช้ยาอีโตกซาเบนด้วยความระวังในผู้ป่วยตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (ดูหัวข้อ 4.2)

217 ผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น (AST/ALT > 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด) หรือค่าบิลิรูบินรวม >1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด  
218 ถูกคัดออกจากการศึกษาทางคลินิก ดังนั้น ควรใช้ยาอีโตกซาเบนในประชากรกลุ่มนี้ด้วยความระมัดระวัง (ดูหัวข้อ  
219 4.2 และ 5.2) ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยยาอีโตกซาเบน ควรตรวจการทำงานของตับ แนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของ  
220 ของตับเป็นระยะๆ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาอีโตกซาเบนนานกว่า 1 ปี

#### 221 การหยุดใช้ยาเพื่อเข้ารับการผ่าตัด หรือรับการรักษาอื่นๆ

222 หากจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อลดความเสี่ยงเลือดออกขณะทำการผ่าตัดหรือให้การรักษา  
223 อื่นๆ ควรหยุดใช้ยาอีโตกซาเบนให้เร็วที่สุด โดยเฉพาะอย่างน้อย 24 ชม. ก่อนดำเนินการรักษา

224 ในการพิจารณาตัดสินใจว่าจะชะลอการรักษาอย่างน้อย 24 ชม. หลังจากได้รับยาอีโตกซาเบนครั้งสุดท้ายหรือไม่  
225 ควรชั่งน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงเลือดออกที่เพิ่มขึ้นกับความเร่งด่วนของการรักษา ควรกลับมาให้ยาอีโตกซาเบนใหม่  
226 หลังจากการผ่าตัดหรือการรักษาอื่นแล้วให้เร็วที่สุดหลังจากได้ทำการห้ามเลือดอย่างพอเพียงแล้ว ทั้งนี้ ควรทราบว่  
227 ระยะเวลาที่ยาอีโตกซาเบนเริ่มออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดคือ 1-2 ชม. หากไม่สามารถรับประทานยาอีโตกซา

228 แบนได้ในระหว่างหรือภายหลังการผ่าตัด ควรพิจารณาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด หลังจากนั้นจึงเปลี่ยน  
229 กลับมาใช้ยาฉีดอกษาแบนชนิดรับประทานวันละครั้ง (ดูหัวข้อ 4.2)

230 ปฏิกริยาระหว่างยาอื่นที่มีฤทธิ์ต่อกลไกการห้ามเลือด (hemostasis)

231 การใช้ยาร่วมกับยาที่มีผลกระทบต่อกลไกการห้ามเลือด (haemostasis) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก ยา  
232 เหล่านี้ เช่น กรดอะเซติลซาลิซิลิก ยายับยั้งเกล็ดเลือดแบบ P2Y<sub>12</sub> ยาต้านลิ่มเลือดชนิดอื่น การละลายลิ่มเลือด ยา  
233 ต้านโรคมะเร็ง กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะการดูดกลับเซโรโทนิน (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) หรือ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับเซโรโทนินและนอร์อิพิเนพรีน (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) และยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เป็นเวลายาวนาน (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.5)

237 ลิ้นหัวใจเทียม (Prosthetic heart valves) และภาวะลิ้นหัวใจไมทรัลตีบ (Mitral stenosis) ปานกลางถึงรุนแรง

238 ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาฉีดอกษาแบนในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ในระหว่าง 3 เดือนแรก หลังได้รับ  
239 การปลูกถ่ายลิ้นหัวใจเทียม (bioprosthetic heart valve) ไม่ว่าจะมีความหรือไม่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ หรือ  
240 ในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจไมทรัลตีบปานกลางถึงรุนแรง ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยาฉีดอกษาแบนในผู้ป่วยเหล่านี้

241 ผู้ป่วย PE ที่มีภาวะการไหลเวียนของเลือดไม่เสถียร หรือผู้ป่วยที่ต้องได้รับการละลายลิ่มเลือดหรือได้รับการผ่าตัดเอา  
242 ลิ่มเลือดอุดตันในปอดออก

243 ไม่แนะนำให้ใช้ยาฉีดอกษาแบนเป็นทางเลือกแทนการใช้ยาเฮพารินชนิดไม่แยกส่วน ในผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดอุดตันในปอด  
244 ที่มีการไหลเวียนของเลือดไม่เสถียร หรือได้รับยาละลายลิ่มเลือด หรือการผ่าตัดเอาก่อนลิ่มเลือดอุดตันในปอดออก  
245 (pulmonary embolectomy) เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาฉีดอกษาแบนใน  
246 ภาวะการทางคลินิกเหล่านี้

247 ผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการ

248 ยังไม่มีการศึกษาพิสูจน์ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาฉีดอกษาแบนในการรักษาและ/หรือป้องกัน VTE ใน  
249 ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีอาการ

250 ผู้ป่วยกลุ่มอาการต้านฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome)

251 ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม DOACs รวมถึงยาฉีดอกษาแบน ไม่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติลิ่มเลือดอุดตันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการต้านฟอสโฟลิปิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีผลบวกของภาวะทั้ง 3  
252 อย่างนี้ ร่วมด้วย (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม DOACs อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ อัตราการกลับ  
253 เป็นซ้ำของลิ่มเลือดอุดตันเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาต้านไวตามิน เค (VKA)  
254  
255

256 ค่าพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือดทางห้องปฏิบัติการ

257 ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยาอีโดกซาแบนจะไม่จำเป็นต้องมีการตรวจติดตามเป็นประจำ แต่สามารถประมาณการ ผลการ  
258 ด้านการแข็งตัวของเลือดได้ด้วยการวิเคราะห์ปริมาณ anti-Factor Xa (anti-FXa) ที่ผ่านการสอบเทียบแล้ว ซึ่งอาจ  
259 ช่วยให้ข้อมูลการตัดสินใจทางคลินิกในสถานการณ์ที่เฉพาะ เช่น การได้รับยาเกินขนาด หรือการผ่าตัดฉุกเฉิน (ดูหัวข้อ  
260 5.2)

261 ยาอีโดกซาแบนสามารถยืดระยะเวลาการทดสอบมาตรฐานการแข็งตัวของเลือด เช่น ระยะเวลาโปรทรอมบิน INR  
262 และ activated partial thromboplastin time (aPTT) อันเนื่องมาจากการยับยั้ง Factor Xa (FXa) อย่างไรก็ตาม  
263 ความเปลี่ยนแปลงที่พบในการทดสอบการแข็งตัวเหล่านี้ในขนาดยาที่คาดว่าจะให้ผลการรักษานี้มีน้อย และมีความ  
264 แปรปรวนสูง จึงไม่เกิดประโยชน์ในการตรวจติดตามฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยาอีโดกซาแบน

265 **4.5 อันตรกิริยากับผลิตภัณฑ์ยาอื่น และรูปแบบอื่นของการเกิดอันตรกิริยา**

266 ยาอีโดกซาแบนถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารส่วนบนเป็นหลัก ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ที่ยาหรืออาการของโรคที่  
267 เพิ่มการบีบไล่อาหารออกจากกระเพาะอาหารและการเคลื่อนตัวของทางเดินอาหารจะลดการละลายและการดูดซึมยา  
268 อีโดกซาแบน

269 ยายับยั้งพี-ไกลโคโปรตีน

271 ยาอีโดกซาแบนเป็นสารตั้งต้น (substrate) สำหรับพี-ไกลโคโปรตีนที่เป็นตัวขนส่งสารออกนอกเซลล์ (efflux  
272 transporter P-gp) ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าการให้ยาอีโดกซาแบนร่วมกับยายับยั้งพี-ไกลโคโปรตีน เช่น  
273 ไซโคลสปอริน อีริโทรมัยซิน คีโตโคนาโซล ควินิดีน หรือเวราพามิล ทำให้ความเข้มข้นของยาอีโดกซาแบนในพลาสมา  
274 เพิ่มขึ้น การใช้ยาอีโดกซาแบนร่วมกับยาไซโคลสปอริน โดรนาโดรอน อีริโทรมัยซิน หรือคีโตโคนาโซล จำเป็นต้องลด  
275 ขนาดยาให้อยู่ที่วันละ 30 มก. (ดูหัวข้อ 4.2)

276 จากข้อมูลทางคลินิก การใช้ยาอีโดกซาแบนร่วมกับควินิดีน เวราพามิล หรืออะมิโอดาโรน ไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาด  
277 ยา

278 ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาอีโดกซาแบนร่วมกับยายับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนชนิดอื่น รวมทั้งยายับยั้งเอนไซม์เอชไอวี โปรตี  
279 เอส (HIV protease inhibitors)

280 ต้องให้ยาอีโดกซาแบนขนาด 30 มก. วันละครั้งในระหว่างการใช้ยาร่วมกับยายับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนต่อไปนี้

- 281 • **ไซโคลสปอริน:** การให้ยาไซโคลสปอรินครั้งเดียว ขนาด 500 มก. ร่วมกับยาอีโดกซาแบน ขนาด 60 มก. ครั้งเดียว  
282 เพิ่มค่า AUC และ  $C_{max}$  ของยาอีโดกซาแบน ประมาณ 73% และ 74% ตามลำดับ

- 283 ● *โดรنداโรน*: การให้ยาโดรنداโรน ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับยาอีดีออกซาแบน ขนาด  
284 30 มก. ในวันที่ 5 เพิ่มค่า AUC และ  $C_{max}$  ของยาอีดีออกซาแบน ประมาณ 85% และ 46% ตามลำดับ
- 285 ● *อีริโทรมัยซิน*: การให้ยาอีริโทรมัยซิน ขนาด 500 มก. วันละ 4 ครั้งเป็นเวลา 8 วัน ร่วมกับยาอีดีออกซาแบนครั้ง  
286 เดียว ขนาด 60 มก. ในวันที่ 7 เพิ่มค่า AUC และ  $C_{max}$  ของยาอีดีออกซาแบน ประมาณ 85% และ 68% ตามลำดับ
- 287 ● *คีโตโคนาโซล*: การให้ยาคีโตโคนาโซล ขนาด 400 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับยาอีดีออกซาแบน ครั้งเดียว  
288 ขนาด 60 มก. ในวันที่ 4 เพิ่มค่า AUC และ  $C_{max}$  ของยาอีดีออกซาแบน ประมาณ 87% และ 89% ตามลำดับ

289 แนะนำให้ใช้ยาอีดีออกซาแบน ขนาด 60 มก. วันละครั้ง ในระหว่างการให้ยาร่วมกับยาอัยบัยังพี-ไกลโคโปรตีนต่อไปนี้

- 290 ● *ควินิดีน*: การให้ยาควินิดีน 300 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 1 และวันที่ 4 และวันละ 3 ครั้ง ในวันที่ 2 และ 3 ร่วมกับ  
291 การให้ยาอีดีออกซาแบนขนาด 60 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 3 เพิ่มค่า AUC ของยาอีดีออกซาแบน ในช่วง 24 ชม.  
292 ประมาณ 77% และ  $C_{max}$  85% ตามลำดับ
- 293 ● *เวราพามิล*: การให้ยาเวราพามิลขนาด 240 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 11 วัน ร่วมกับการให้ยาอีดีออกซาแบนครั้ง  
294 เดียวขนาด 60 มก. ในวันที่ 3 เพิ่มค่า AUC และ  $C_{max}$  ของยาอีดีออกซาแบน ประมาณ 53%

- 295 ● *อะมิโอดาโรน*: การให้ยาอะมิโอดาโรน ขนาด 400 มก. วันละครั้ง ร่วมกับยาอีดีออกซาแบน ขนาด 60 มก. วันละ  
296 ครั้ง เพิ่ม AUC ประมาณ 40% และ  $C_{max}$  ประมาณ 66% ซึ่งถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก
- 297 ● *คลาริโทรมัยซิน*: การให้ยาคลาริโทรมัยซิน ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ร่วมกับยาอีดีออกซา  
298 แบน ขนาด 60 มก. วันละครั้ง ในวันที่ 9 เพิ่มค่า AUC และ  $C_{max}$  ของยาอีดีออกซาแบน ประมาณ 53% และ 27%  
299 ตามลำดับ

300 ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 ในผู้ป่วย NVAf พบว่าประสิทธิผลและความปลอดภัยมีความคล้ายคลึงใน  
301 อาสาสมัครที่ใช้ยาร่วมหรือไม่ใช้ยาร่วมกับอะมิโอดาโรน

### 302 ยาเหนี่ยวนำพี-ไกลโคโปรตีน

303 การให้ยาอีดีออกซาแบนร่วมกับยาเหนี่ยวนำพี-ไกลโคโปรตีน ไรแฟมพิซินทำให้ลดค่าเฉลี่ย AUC ของยาอีดีออกซาแบน  
304 และค่าครึ่งชีวิตสั้นลง ร่วมกับความเป็นไปได้ที่จะลดฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ การให้ยาอีดีออกซาแบนร่วมกับยา  
305 เหนี่ยวนำพี-ไกลโคโปรตีนอื่น (เช่น เฟนิโทอิน คาร์บามาซีพีน ฟิโนบาร์บิทัล หรือ St John's Wort) อาจลดความ  
306 เข้มข้นของยาอีดีออกซาแบนในพลาสมา

307 ควรใช้ยาอีดีออกซาแบนด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาเหนี่ยวนำพี-ไกลโคโปรตีน

### 308 สารตั้งต้นของพี-ไกลโคโปรตีน



309 *ดีจ็อกซิน*: การให้ยาอีดีอกซาแบนขนาด 60 มก. วันละครั้ง วันที่ 1 ถึง 14 ร่วมกับการให้ยาดีจ็อกซินขนาด 0.25 มก.  
310 วันละสองครั้ง (วันที่ 8 และ 9) และขนาด 0.25 มก. วันละครั้ง (วันที่ 10 ถึง 14) เพิ่มค่า  $C_{max}$  ของยาอีดีอกซาแบน  
311 ประมาณ 17% โดยไม่มีนัยสำคัญต่อ AUC หรือค่าการกำจัดยาทางไตที่สภาวะระดับยาคงที่ เมื่อทำการตรวจสอบผล  
312 ของยาอีดีอกซาแบนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาดีจ็อกซิน พบว่า ค่า  $C_{max}$  และ AUC ของยาดีจ็อกซินเพิ่มขึ้นประมาณ  
313 28% และ 7% ตามลำดับ ซึ่งถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ยาอีดีอกซาแบน  
314 ร่วมกับยาดีจ็อกซิน

315 *ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านเกล็ดเลือด NSAIDs และ SSRI/SNRI*

316 *ยาต้านการแข็งตัวของเลือด*: ห้ามใช้ยาอีดีอกซาแบนร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น ๆ เนื่องจากเพิ่มความ  
317 เสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (ดูหัวข้อ 4.3)

318 *กรดอะซิติลซาลิซิลิก (ASA)*: การให้ยา ASA (ขนาด 100 หรือ 325 มก.) ร่วมกับยาอีดีอกซาแบน เพิ่มระยะเวลา  
319 เลือดออกเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาแต่ละชนิดเพียงลำพัง การให้ยา ASA ขนาดสูง (325 มก.) เพิ่ม  $C_{max}$  และ AUC  
320 ของยาอีดีอกซาแบนในสภาวะระดับยาคงที่ประมาณ 35% และ 32% ตามลำดับ ไม่แนะนำให้ใช้ยาอีดีอกซาแบน  
321 ร่วมกับยา ASA ขนาดสูง (325 มก.) เป็นระยะเวลานาน การใช้ยาร่วมกับยา ASA ขนาดสูงกว่า 100 มก. ควรกระทำ  
322 ภายใต้การกำกับดูแลทางการแพทย์

323 ในการศึกษาทางคลินิก มีการอนุญาตให้ใช้ยา ASA (ขนาดต่ำ  $\leq 100$  มก./วัน) ยาต้านเกล็ดเลือดอื่น และไทโอโนไพรีดีน  
324 (Thienopyridines) ได้ แต่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า  
325 เปรียบเทียบกับเมื่อไม่ใช้ยาร่วมกัน ถึงแม้ว่าภาวะเลือดออกในกลุ่มอีดีอกซาแบนจะคล้ายคลึงกับกลุ่มวอร์ฟาริน (ดู  
326 หัวข้อ 4.4) ก็ตาม การให้ร่วมกับยา ASA ขนาดต่ำ ( $\leq 100$  มก./วัน) ไม่มีผลต่อระดับยาสูงสุดและปริมาณยาทั้งหมด  
327 ของยาอีดีอกซาแบนไม่ว่าจะให้ยาครั้งเดียวหรือให้ยาจนเกิดสภาวะระดับยาคงที่ จึงสามารถใช้ยาอีดีอกซาแบนร่วมกับ  
328 ยา ASA ขนาดต่ำได้ ( $\leq 100$  มก./วัน)

329 *ยายับยั้งเกล็ดเลือด*: ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 อนุญาตให้ใช้ยาไทโอโนไพรีดีน (เช่น โคลพิโดเกรล) แบบการ  
330 รักษาด้วยยาชนิดเดียวร่วมกับยาอีดีอกซาแบนได้ แต่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก  
331 ถึงแม้ว่ายาอีดีอกซาแบนจะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวอร์ฟาริน (ดูหัวข้อ  
332 4.4)

333 ยังมีประสบการณ์ในการรักษาอย่างจำกัดในการใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิด ระหว่างยาอีดีอกซาแบนร่วมกับยาต้านเกล็ด  
334 เลือดหรือยาละลายลิ่มเลือด

335 *NSAIDs*: การให้ยานาพริออกเซนร่วมกับยาอีดีอกซาแบน เพิ่มระยะเวลาเลือดออกเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาเดี่ยวแต่  
336 ละชนิด ยานาพริออกเซนไม่มีผลต่อค่า  $C_{max}$  และ AUC ของยาอีดีอกซาแบน ในการศึกษาทางคลินิก พบว่าการให้ยา

337 ร่วมกับ NSAIDs ทำให้เกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา NSAIDs ร่วมกับยา  
338 อีดีออกซาแบนเป็นเวลานาน

339 SSRIs/SNRIs: เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่น ๆ คืออาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ในการ  
340 ใช้ยาอีดีออกซาแบนร่วมกับ SSRIs หรือ SNRIs เนื่องจากได้รับรายงานว่ายามีผลต่อเกล็ดเลือด (ดูหัวข้อ 4.4)

341 ผลของยาอีดีออกซาแบนต่อยาอื่น ๆ

342 ยาอีดีออกซาแบนเพิ่ม  $C_{max}$  ของยาดิจ็อกซินที่ใช้ร่วมกันประมาณ 28% อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลต่อค่า AUC ของยาอีดีออก  
343 ซาแบน และไม่มีผลต่อค่า  $C_{max}$  และ AUC ของยาควินิดีน

344 ยาอีดีออกซาแบนลดค่า  $C_{max}$  และ AUC ของยาเวราพามิลที่ใช้ร่วมกันประมาณ 14% และ 16% ตามลำดับ

#### 345 4.6 การเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์ และการให้นมบุตร

346 หญิงวัยเจริญพันธุ์

347 หญิงวัยเจริญพันธุ์ควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาอีดีออกซาแบน

348 การตั้งครรภ์

349 ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาอีดีออกซาแบนในหญิงตั้งครรภ์ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า  
350 เกิดความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3) เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดพิษต่อระบบสืบพันธุ์ เกิดความ  
351 เสี่ยงภายในต่อภาวะเลือดออก และหลักฐานที่ระบุว่ายานี้สามารถขับออกผ่านทางรกได้ จึงห้ามใช้ยาอีดี  
352 ออกซาแบนในหญิงตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ 4.3)

353 การให้นมบุตร

354 ยังไม่มีการพิสูจน์ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาอีดีออกซาแบนในหญิงให้นมบุตร ข้อมูลที่ได้จากสัตว์ทดลองบ่งชี้  
355 ว่ายาอีดีออกซาแบนถูกขับออกทางน้ำนม ดังนั้น ห้ามใช้ยาอีดีออกซาแบนในระหว่างให้นมบุตร (ดูหัวข้อ 4.3) จึงต้อง  
356 ตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตร หรือหยุด/ละเว้นการรักษาด้วยยาอีดีออกซาแบน

357 การเจริญพันธุ์

358 ยังไม่มีการศึกษาอย่างเฉพาะเจาะจงถึงผลของยาอีดีออกซาแบนในมนุษย์เพื่อประเมินผลที่มีต่อการเจริญพันธุ์ ไม่พบผล  
359 ต่อการเจริญพันธุ์จากการศึกษาการเจริญพันธุ์ของหนู rat เพศผู้และเมีย (ดูหัวข้อ 5.3)

#### 360 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและการใช้เครื่องจักรกล

361 ยาอีดีดอกซาแบนไม่ส่งผลหรือส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับชีเยานพาหนะและการใช้  
362 เครื่องจักรกล

363 **4.8 ผลไม่พึงประสงค์**

364 บทสรุปความปลอดภัย

365 ข้อมูลความปลอดภัยของยาอีดีดอกซาแบน อ้างอิงจากการศึกษาระยะที่ 3 จำนวน 2 การศึกษา (ผู้ป่วย NVAF 21,105

366 คน และผู้ป่วย VTE (DVT และ PE) 8,292 คน) และจากการใช้ยาภายหลังออกสู่ตลาด

367 อาการไม่พึงประสงค์จากยาอีดีดอกซาแบนที่พบบ่อยที่สุดคือ เลือดกำเดาไหล (7.7%) ปัสสาวะเป็นเลือด (6.9%) และ

368 โลหิตจาง (5.3%)

369 ภาวะเลือดออกสามารถเกิดได้ทุกบริเวณและอาจมีความรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ (ดูหัวข้อ 4.4)

370 **ตารางระบุรายการอาการไม่พึงประสงค์**

371 ตารางที่ 3 ระบุรายการอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้จากการศึกษาหลักในระยะเวลาที่ 3 จำนวน 2 การศึกษา ในผู้ป่วย VTE

372 และผู้ป่วย NVAF รวมกันสำหรับข้อบ่งใช้ทั้งสองกรณี และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดภายหลังจากยาออกสู่ตลาด

373 อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจำแนกตามระบบอวัยวะ (system organ class, SOC) และความถี่ ที่เกิดโดยใช้ข้อมูลถลง

374 ดังนี้

375 • บ่อยมาก ( $\geq 1/10$ ) บ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ) ไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ) น้อย ( $\geq 1/10,000$  ถึง

376  $< 1/1,000$ ) น้อยมาก ( $< 1/10,000$ ) และไม่ทราบอุบัติการณ์ (ความถี่การเกิดไม่สามารถคาดการณ์จากข้อมูลที่มี

377 อยู่)

378

379 ตารางที่ 3 รายการอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผู้ป่วย NVAF และ VTE

การจำแนกตามระบบอวัยวะ	ความถี่
<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง</b>	
โลหิตจาง	บ่อย
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	ไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน</b>	
ภาวะภูมิไวเกิน	ไม่บ่อย
อาการแพ้รุนแรง (anaphylactic)	น้อย
อาการบวมจากการแพ้	น้อย

การจำแนกตามระบบอวัยวะ	ความถี่
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>	
เวียนศีรษะ	บ่อย
ปวดศีรษะ	บ่อย
เลือดออกในสมอง (Intracranial Haemorrhage, ICH)	ไม่บ่อย
เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid haemorrhage, SAH)	น้อย
<b>ความผิดปกติทางตา</b>	
เลือดออกในตาขาว/ใต้เยื่อตา	ไม่บ่อย
เลือดออกในตา	ไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของหัวใจ</b>	
เลือดออกในเยื่อหุ้มหัวใจ	น้อย
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด</b>	
เลือดออกอื่น ๆ	ไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ช่องอก และประจันอก</b>	
เลือดกำเดาไหล	บ่อย
ไอเป็นเลือด	ไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติในทางเดินอาหาร</b>	
ปวดท้อง	บ่อย
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนล่าง	บ่อย
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน	บ่อย
เลือดออกในช่องปาก/หลอดอาหาร	บ่อย
คลื่นไส้	บ่อย
เลือดออกหลังช่องท้อง	น้อย
<b>ความผิดปกติของตับ และท่อน้ำดี</b>	
บิลิรูบินในเลือดเพิ่มขึ้น	บ่อย
เอนไซม์แกมมากลูตามิลทรานส์เฟอเรส เพิ่มขึ้น	บ่อย
เอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดเพิ่มขึ้น	ไม่บ่อย
เอนไซม์ทรานส์อะมิเนสเพิ่มขึ้น	ไม่บ่อย

การจำแนกตามระบบอวัยวะ	ความถี่
<b>ความผิดปกติที่ผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>	
เลือดออกในเนื้อเยื่ออ่อนผิวหนัง	บ่อย
ผื่นแดง	บ่อย
อาการคัน	บ่อย
ผื่นลมพิษ	ไม่บ่อย
<b>ความผิดปกติของกล้ามเนื้อลาย และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน</b>	
เลือดออกภายในกล้ามเนื้อ (no compartment syndrome)	น้อย
เลือดออกภายในข้อ	น้อย
<b>ความผิดปกติของไตและการขับปัสสาวะ</b>	
ภาวะปัสสาวะมีเลือดปน/เลือดออกในท่อปัสสาวะ (Macroscopic haematuria/urethral haemorrhage)	บ่อย
ภาวะไตวายจากการได้รับยาละลายลิ่มเลือด	ไม่ทราบอุบัติการณ์
<b>ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ และเต้านม</b>	
เลือดออกทางช่องคลอด <sup>1</sup>	บ่อย
<b>ความผิดปกติทั่วไป และอาการบริเวณที่ฉีดยา</b>	
เลือดออกบริเวณที่ฉีดยา	บ่อย
<b>Investigations</b>	
ผลการทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ	บ่อย
<b>การบาดเจ็บ การเกิดพิษ และอาการแทรกซ้อนจากขั้นตอนการให้ยา</b>	
เลือดออกบริเวณที่ผ่าตัด	ไม่บ่อย
เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง	น้อย
เลือดออกจากขั้นตอนการรักษา	น้อย

380 <sup>1</sup> อัตราที่รายงานได้มาจากประชากรหญิงในการศึกษาทางคลินิก มีรายงานภาวะเลือดออกทางช่องคลอดบ่อยในสตรี  
381 อายุต่ำกว่า 50 ปี ในขณะที่ไม่พบบ่อยในสตรีที่อายุมากกว่า 50 ปี

382 รายละเอียดของอาการไม่พึงประสงค์บางชนิด

383 เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การใช้ยาอีดีอกซาแบนอาจสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของภาวะ  
384 เลือดออกที่ไม่ชัดเจน (occult) หรือชัดเจน (overt bleeding) จากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะใด ๆ ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะ  
385 โลหิตจางหลังจากเกิดภาวะเลือดออก อาการ อาการแสดง และความรุนแรง (รวมทั้งผลลัพธ์การเสียชีวิต) จะแตกต่าง  
386 กันไปตามตำแหน่งและปริมาณเลือดออก และ/หรือภาวะโลหิตจาง (ดูหัวข้อ 4.9 การจัดการภาวะเลือดออก) ใน  
387 การศึกษาทางคลินิก พบเลือดออกในชั้นผิวหนัง (เช่น เลือดกำเดาไหล ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ) และภาวะ  
388 เลือดจางบ่อยกว่าในระหว่างการรักษาด้วยยาอีดีอกซาแบนเป็นระยะเวลานานเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาด้วยยา  
389 ต้านไวตามิน เค ดังนั้น นอกจากการติดตามและเฝ้าระวังทางคลินิก การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจค่า  
390 ฮีโมโกลบิน/ฮีมาโตคริตตามความเหมาะสมจะมีประโยชน์เพื่อตรวจหาภาวะเลือดออกที่ไม่ชัดเจนได้เช่นกัน ทั้งความ  
391 เสี่ยงจากภาวะเลือดออกอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงชนิดรุนแรงที่ไม่  
392 สามารถควบคุมได้ และ/หรือ การรักษาร่วมที่กระทบต่อการห้ามเลือด (ดูความเสี่ยงภาวะเลือดออก หัวข้อ 4.4) การ  
393 ตกเลือดในระหว่างมีรอบเดือนอาจรุนแรงขึ้น และ/หรือยาวนานขึ้น อาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออกอาจแสดง  
394 อาการอ่อนล้า ซีดจาง มึนงง ปวดศีรษะ หรืออาการบวมที่อธิบายไม่ได้ หายใจลำบาก และอาการช็อคที่อธิบายไม่ได้  
395 มีรายงานอาการแทรกซ้อนที่ทราบซึ่งเกิดต่อมาภายหลังจากมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง เช่น กลุ่มอาการ  
396 compartmental syndrome และไตล้มเหลว (renal failure) เนื่องจากภาวะเลือดไหลไปที่ไตลดลง  
397 (hypoperfusion) หรือภาวะไตวายจากการได้รับยาละลายลิ่มเลือดจากการใช้ยาอีดีอกซาแบน ดังนั้น จะต้อง  
398 พิจารณาความเป็นไปได้ที่จะเกิดภาวะเลือดออกในการประเมินสภาวะของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือด

399 **4.9 การได้รับยาเกินขนาด**

400 การได้รับยาอีดีอกซาแบนเกินขนาดอาจนำไปสู่ภาวะเลือดออกได้ ข้อมูลจากประสบการณ์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิน  
401 ขนาดยังมีจำกัดมาก

402 ยังไม่มีสารต้านฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ของอีดีอกซาแบนที่จำเพาะเจาะจง

403 อาจพิจารณาให้ถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) โดยเร็ว ในกรณีที่ได้รับยาอีดีอกซาแบนเกินขนาดเพื่อลดการดูดซึม  
404 คำแนะนำนี้อยู่บนพื้นฐานของมาตรฐานการรักษาการได้รับยาเกินขนาดและข้อมูลที่มีอยู่ของสารประกอบที่คล้ายคลึง  
405 กัน เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาอย่างเฉพาะเจาะจงถึงการใช้ถ่านกัมมันต์เพื่อลดการดูดซึมยาอีดีอกซาแบนในโครงการ  
406 ทางคลินิกของยานี้

407 การจัดการภาวะเลือดออก

408 เมื่อมีภาวะเลือดออกเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาอีดีอกซาแบน ควรชะลอการให้ยาอีดีอกซาแบนในครั้งต่อไป หรือหยุด  
409 ให้การรักษา ตามความเหมาะสม ยาอีดีอกซาแบนมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10 ถึง 14 ชม. (ดูหัวข้อ 5.2) การจัดการ

410 ภาวะเลือดออกควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายตามระดับความรุนแรงและบริเวณที่เลือดออก สามารถให้  
411 การรักษาตามอาการที่เหมาะสมได้ ตามความจำเป็น เช่น การกดทับ (กรณีเกิดเลือดกำเดาไหลอย่างรุนแรง) การผ่าตัด  
412 ห้ามเลือด (surgical haemostasis) ที่มีวิธีการควบคุมภาวะเลือดออก การให้ของเหลวทดแทน และให้การ  
413 ประคับประคองภาวะการไหลเวียนของเลือด (haemodynamic) การให้ผลิตภัณฑ์เลือด (เม็ดเลือดแดง หรือพลาสมา  
414 แชนซ์แข็งตัวใหม่ ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับภาวะโลหิตจางและภาวะการแข็งตัวของเลือด) หรือให้เกล็ดเลือด

415 สำหรับภาวะเลือดออกที่คุกคามต่อชีวิตซึ่งไม่สามารถควบคุมด้วยมาตรการเหล่านี้ เช่น การให้เลือด หรือการห้ามเลือด  
416 พบว่าการให้ 4-factor prothrombin complex concentrate (PCC) ที่ 50 iU ต่อ กก. สามารถยับยั้งฤทธิ์ของยาอีโดก  
417 ซาแบนได้หลังจากการเสร็จสิ้นการหยดให้ยาภายใน 30 นาที

418 อาจพิจารณาเลือกใช้ recombinant Factor VIIa ได้ด้วย อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลประสพการณ์ทางคลินิกกับการใช้  
419 ผลิตภัณฑ์นี้กับผู้ป่วยแต่ละรายที่ได้รับยาอีโดกซาแบนอย่างจำกัด

420 ทั้งนี้ จึงควรพิจารณาปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญด้านการแข็งตัวของเลือด หากมีภายในประเทศ ในกรณีเกิดภาวะเลือดออก  
421 อย่างรุนแรง

422 ไม่คาดว่าโปรตามีน ซัลเฟต และวิตามิน เค จะมีผลต่อฤทธิ์การยับยั้งการแข็งตัวของเลือดของยาอีโดกซาแบน

423 ยังไม่ปรากฏข้อมูลจากประสพการณ์การใช้ยาต้านการละลายลิ่มเลือด (กรดทรานส์ซามิค กรดอะมิโนคาโปรอิก) ใน  
424 ผู้ป่วยที่ได้รับยาอีโดกซาแบน อีกทั้งยังไม่มีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์เรื่องประโยชน์หรือประสพการณ์ในการใช้ยาห้าม  
425 เลือดที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (เช่น เดสโมเพรสซิน อะโปรทินิน) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอีโดกซาแบน เนื่องจากยาจับกับ  
426 โปรตีนในพลาสมาสูง จึงคาดว่ายาอีโดกซาแบนไม่สามารถถูกขจัดออกได้ด้วยการฟอกเลือด

## 427 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 428 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

429 กลุ่มยาทางเภสัชบำบัด: สารละลายลิ่มเลือด มีฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa โดยตรง; ATC code: B01AF03

#### 430 กลไกการออกฤทธิ์

431 ยาอีโดกซาแบนมีฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa โดยตรง มีความเฉพาะเจาะจงสูง สามารถออกฤทธิ์ย้อนกลับได้ ซึ่ง Factor Xa  
432 เป็นเอนไซม์เซอรินโปรตีเอสที่อยู่ในขบวนการสุดท้ายของลำดับการแข็งตัวของเลือด ยาอีโดกซาแบนยับยั้ง Factor Xa  
433 อิสระ และยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์โปรทรอมบินเนส การยับยั้ง Factor Xa ในลำดับขบวนการแข็งตัวของเลือด ลดการ  
434 สร้างทรอมบิน ยับยั้งระยะเวลาการแข็งตัวของเลือด และลดความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือด

435 ผลทางเภสัชพลศาสตร์

436 ยาอีโดกซาแบนออกฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์อย่างรวดเร็วภายใน 1 - 2 ชม. ซึ่งสอดคล้องกับปริมาณความเข้มข้นยา  
437 สูงสุด ( $C_{max}$ ) ผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่วัดโดยการวิเคราะห์ปริมาณการยับยั้ง Factor Xa สามารถทำนายได้ และมี  
438 ความสัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นของยาอีโดกซาแบน เนื่องจากการยับยั้ง Factor Xa ทำให้ยาอีโดกซาแบน  
439 ยืดระยะเวลาการแข็งตัวของเลือดในการทดสอบอีกด้วย เช่น ระยะเวลาโปรทรอมบิน (PT) และระยะเวลาโปรทรอมบินที่มี  
440 การกระตุ้นเพียงบางส่วน (aPTT) การเปลี่ยนแปลงที่สังเกตพบในการทดสอบการแข็งตัวของเลือดคาดว่าจะเกิดขึ้นใน  
441 ขนาดยาที่ให้ผลการรักษา อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยและมีความแปรปรวนสูง จึง  
442 ไม่เกิดประโยชน์ที่จะเฝ้าติดตามฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยาอีโดกซาแบน

443 *ผลต่อตัวบ่งชี้การแข็งตัวของเลือดเมื่อเปลี่ยนการใช้ยาจากริวาร์็อกซาแบน ดาบิกาแทรน หรืออะพิซาแบนเป็น*  
444 *ยาอีโดกซาแบน*

445 ในการศึกษาเภสัชวิทยาคลินิก อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา rivaroxaban ขนาด 20 มก. วันละครั้ง ดาบิกาแทรน  
446 150 มก. วันละสองครั้ง หรือ อะพิซาแบน ขนาด 5 มก. วันละสองครั้ง ตามด้วยการใช้ยาอีโดกซาแบน ขนาด 60 มก.  
447 ครั้งเดียว ในวันที่ 4 ทำการวัดผลที่เกิดขึ้นต่อระยะเวลาโปรทรอมบิน (PT) และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพด้านการแข็งตัวของ  
448 เลือดอื่นๆ (เช่น anti Factor Xa และ aPTT) ภายหลังจากการเปลี่ยนมาใช้ยาอีโดกซาแบนในวันที่ 4 พบว่าค่า PT  
449 เทียบเท่ากับค่า PT ในวันที่ 3 ของการใช้ยา rivaroxaban และอะพิซาแบน สำหรับยา ดาบิกาแทรน พบว่าฤทธิ์  
450 aPTT สูงกว่าหลังจากให้ยาอีโดกซาแบนร่วมกับการรักษาด้วยยา ดาบิกาแทรน ก่อนหน้า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา  
451 อีโดกซาแบนอย่างเดียว ซึ่งพิจารณาว่าเป็นผลมาจากฤทธิ์ข้าม (carry over) ของการรักษาด้วยยา ดาบิกาแทรน อย่างไรก็ตาม  
452 ตาม สิ่งนี้ไม่ทำให้ระยะเวลาภาวะเลือดออกยาวนานเพิ่มขึ้น

453 บนพื้นฐานของข้อมูลเหล่านี้ เมื่อเปลี่ยนยาต้านการแข็งตัวของเลือดเหล่านี้มาใช้ยาอีโดกซาแบนแล้ว สามารถเริ่มให้  
454 ยาอีโดกซาแบนขนาดแรกได้ตามกำหนดเวลาการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้มาก่อนเหล่านี้ในครั้งต่อไป (ดู  
455 หัวข้อ 4.2)

456 ประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิก

457 *การป้องกันการเกิดโรคสมองขาดเลือดและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด*

458 โปรแกรมการใช้ยาอีโดกซาแบนทางคลินิกสำหรับอาการหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะถูกออกแบบมาเพื่อแสดง  
459 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยาอีโดกซาแบน 2 ขนาด เปรียบเทียบกับยา วอร์ฟาริน  
460 สำหรับการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือดในอาสาสมัคร NVAF และผู้ป่วยโรค  
461 หลอดเลือดสมองที่มีความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงสูง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (SEE)

462 ในการศึกษาหลัก ENGAGE AF-TIMI 48 (การศึกษาที่ขึ้นอยู่กับความถี่ของการเกิดเหตุการณ์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า  
463 ระยะที่ 3 ในหลายศูนย์การศึกษา แบบสุ่ม ปกปิดการรักษาสองด้าน มียาหลอก 2 ตัว แบบกลุ่มคู่ขนาน อาสาสมัคร



464 จำนวน 21,105 ราย มีค่าเฉลี่ยคะแนน หัวใจล้มเหลวแบบมีเลือดคั่ง ความดันโลหิตสูง อายุ  $\geq 75$  ปี โรคเบาหวาน เคย  
465 มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง (CHADS<sub>2</sub>) ที่ 2.8 ได้รับการสุ่มให้ได้รับยาอีโดกซาแบนขนาด 30 มก. วันละครั้ง หรือ  
466 ขนาด 60 มก. วันละครั้ง หรือได้รับยารวอร์ฟาริน อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีโดกซาแบนจะได้รับ  
467 ยาลดขนาดลงครึ่งหนึ่ง หากมีปัจจัยทางคลินิกต่อไปนี้อย่างน้อยหนึ่งอย่าง คือ ไตบกพร่องปานกลาง  
468 (CrCl 30 – 50 มล./นาที) น้ำหนักตัวน้อย ( $\leq 60$  กก.) หรือใช้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้งพี-ไกลโคโปรตีน (เวราพามิล ควินิดีน  
469 โดรنداโรน)

470 ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผล คือเหตุการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (SEE)  
471 ผลลัพธ์รองด้านประสิทธิผลประกอบด้วยการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง SEE และการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด  
472 (CV) รวมกัน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงทางหัวใจและหลอดเลือด (MACE) ซึ่งเป็นผลรวมของภาวะหัวใจขาด  
473 เลือดที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ทำให้เสียชีวิต SEE ที่ไม่ทำให้เสียชีวิต และการตายเนื่องจากเหตุ CV  
474 หรือเกิดภาวะเลือดออก การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง SEE และการตายจากทุกสาเหตุรวมกัน

475 ค่ามัธยฐานระยะเวลาการได้รับยาในการศึกษาทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบนขนาด 60 มก. และ 30 มก. คือ 2.5  
476 ปี ค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามการรักษาสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบนขนาด 60 มก. และ 30 มก. คือ 2.8  
477 ปี ค่ามัธยฐานการได้รับยาในรูปอาสาสมัคร-ปี (subject-year) เท่ากับ 15,471 และ 15,840 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา  
478 ขนาด 60 มก. และ 30 มก. ตามลำดับ และค่ามัธยฐานของระยะเวลาในช่วงติดตามการรักษาในรูปอาสาสมัคร-ปี  
479 (subject-year) เท่ากับ 19,191 และ 19,216 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 60 มก. และ 30 มก. ตามลำดับ

480 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยารวอร์ฟาริน ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (Time to therapeutic range,  
481 TTR) ที่ 2.0 ถึง 3.0 มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 68.4%

482 การวิเคราะห์หลักด้านประสิทธิผลมีเป้าหมายเพื่อแสดงความไม่ด้อยไปกว่าของยาอีโดกซาแบนเมื่อเทียบกับยารวอร์  
483 ฟารินในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองครั้งแรก หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (SEE) ที่เกิดขึ้นในระหว่างการ  
484 รักษา หรือ ภายใน 3 วัน หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายในกลุ่มประชากรตามที่ตั้งใจที่ได้รับการแก้ไข (modified  
485 intention-to-treat, mITT) ยาอีโดกซาแบนขนาด 60 มก. มีประสิทธิผลไม่ด้อยกว่ายารวอร์ฟารินในการแสดงผล  
486 ลัพธ์หลักในเรื่องการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือ SEE (ค่าบนของช่วงความเชื่อมั่น 97.5% ของอัตราส่วนความเสี่ยง  
487 อันตราย (hazard ratio, HR) ต่ำกว่าขอบเขตความไม่ด้อยกว่าที่กำหนดไว้ล่วงหน้า คือ 1.38) (ตารางที่ 4)

## 488 ตารางที่ 4 โรคหลอดเลือดสมอง และ SEE ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, on treatment)

ผลลัพธ์หลัก	อีดีอกซาแบน 60 มก. (ขนาดลดลง 30 มก.) (N = 7,012)	วอร์ฟาริน (N = 7,012)
<b>โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดครั้งแรก / ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด<sup>a</sup></b>		
จำนวน (n)	182	232
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>b</sup>	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
ค่าพี สำหรับความไม่ด้อยกว่า <sup>c</sup>	< 0.0001	
<b>โรคหลอดเลือดสมองตีบที่เกิดครั้งแรก</b>		
จำนวน (n)	135	144
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>b</sup>	0.87	0.93
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
<b>โรคหลอดเลือดสมองแตกที่เกิดครั้งแรก</b>		
จำนวน (n)	40	76
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>b</sup>	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
<b>ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (SEE) ที่เกิดครั้งแรก</b>		
จำนวน (n), %/ปี <sup>a</sup>	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

489 คำย่อ: HR = อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเปรียบเทียบกับยา วอร์ฟาริน CI = ช่วงความเชื่อมั่น n = จำนวน  
490 เหตุการณ์ mITT = modified Intent To Treat N = จำนวนอาสาสมัครในประชากร mITT SEE = ภาวะลิ่ม  
491 เลือดอุดตันในกระแสเลือด

492 <sup>a</sup> อาสาสมัครสามารถเป็นตัวแทนได้หลายกลุ่ม

493 <sup>b</sup> อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) คำนวณจาก จำนวนเหตุการณ์/อาสาสมัคร-ปี ที่ได้รับยา

494 <sup>c</sup> ค่าพีจากการทดสอบสองทางมาจากขอบเขตที่ไม่ด้อยกว่าเท่ากับ 1.38

495 ในช่วงระยะเวลาโดยรวมของการศึกษาในประชากร ITT (ชุดการวิเคราะห์เพื่อแสดงความเหนือกว่า) พบว่าโรคหลอดเลือด  
496 เลือดสมองหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (SEE) ที่ได้รับการวินิจฉัยแล้ว เกิดขึ้นในอาสาสมัคร 296 ราย ใน  
497 กลุ่มที่ได้รับยาอีโตอกซาแบน ขนาด 60 มก. (1.57% ต่อปี) และเกิดขึ้นในอาสาสมัคร 337 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาออร์  
498 ฟาริน (1.80% ต่อปี) ค่า HR ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโตอกซาแบน ขนาด 60 มก. เท่ากับ 0.87 (99% CI: 0.71, 1.07 ค่า  
499  $P=0.08$  สำหรับความเหนือกว่า) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน

500 ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่าอาสาสมัครที่อยู่ในกลุ่มการรักษาในขนาดยา 60 มก. ซึ่งลดขนาดยาลงมาเหลือ 30  
501 มก. ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 (สำหรับอาสาสมัครที่น้ำหนักตัว  $\leq 60$  กก. ไตบกพร่องปานกลาง หรือมีการ  
502 ใช้ยาร่วมกับยาขับยั้งพี-ไกลโคโปรตีน) มีอัตราการเกิดเหตุการณ์ เท่ากับ 2.29% ต่อปี สำหรับผลลัพธ์หลัก  
503 เปรียบเทียบกับอัตราการเกิดเหตุการณ์ คือ 2.66% ต่อปี สำหรับอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาออร์ฟาริน [HR (95% CI):  
504 0.86 (0.66, 1.13)]

505 ผลด้านประสิทธิผลสำหรับกลุ่มย่อยหลักที่มีการระบุไว้ล่วงหน้า (ที่จำเป็นต้องลดขนาดยา) ประกอบด้วยกลุ่มย่อยตาม  
506 อายุ น้ำหนักตัว เพศ สถานะการทำงานของไต โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดมาก่อน หรือโรคสมองขาดเลือดชั่วคราว  
507 เบาหวาน และการใช้ยาขับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนร่วมด้วย โดยทั่วไปมีความสอดคล้องกันกับผลด้านประสิทธิผลหลัก  
508 สำหรับกลุ่มประชากรทั้งหมดที่ศึกษาในการทดลอง

509 ค่าอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (HR) (อีโตอกซาแบน 60 มก. เทียบกับออร์ฟาริน) สำหรับผลลัพธ์หลักในศูนย์  
510 การศึกษาที่มีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าของระยะเวลาในช่วงการรักษา INR (INR TTR) สำหรับยาออร์ฟาริน คือ 0.73-0.80  
511 สำหรับ 3 ควอไทล์ที่ต่ำที่สุด (INR TTR  $\leq 57.7\%$  ถึง  $\leq 73.9\%$ ) และมีค่าเท่ากับ 1.07 ในศูนย์การศึกษาที่มีการ  
512 ควบคุมที่ดีของการรักษาด้วยยาออร์ฟาริน (ควอไทล์ที่ 4  $> 73.9\%$  ของค่า INR ในช่วงการรักษา)

513 มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผลของยาอีโตอกซาแบนเทียบกับยาออร์ฟารินบนผลลัพธ์หลักของการศึกษา  
514 (โรคหลอดเลือดสมอง/SEE) และการทำงานของไต (ค่า  $P$  เท่ากับ 0.0042 ประชากร mITT ช่วงเวลาทั้งหมดของ  
515 การศึกษา)

516 ตารางที่ 5 แสดงโรคสมองขาดเลือด/SEE จำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินินในผู้ป่วย NVAf ในการศึกษา  
517 ENGAGE AF-TIMI 48 ในทั้งสองกลุ่มการรักษา พบว่าอัตราการเกิดเหตุการณ์ลดลงเมื่อค่าการกำจัดครีอะตินินที่  
518 เพิ่มขึ้น

519 ตารางที่ 5 จำนวนการเกิดโรคสมองขาดเลือด/SEE จำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินีนในการศึกษา  
 520 ENGAGE AF-TIMI 48 ชุดการวิเคราะห์ mITT ของการศึกษาโดยรวม

กลุ่มย่อยจำแนกตาม CrCl (มล./นาที่)	ยาอีโตกซาแบน 60 มก, (N = 7,012)			ยาวอร์ฟาริน (N = 7,012)			HR (95% CI)
	จำนวน (n)	จำนวนเหตุการณ์	อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี)	จำนวน (n)	จำนวนเหตุการณ์	อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี)	
≥ 30 ถึง ≤ 50	1,302	63	1.89	1,305	67	2.05	0.93 (0.66, 1.31)
> 50 ถึง ≤ 70	2,093	85	1.51	2,106	95	1.70	0.88 (0.66, 1.18)
> 70 ถึง ≤ 90	1,661	45	0.99	1,703	50	1.08	0.92 (0.61, 1.37)
> 90 ถึง ≤ 110	927	27	1.08	960	26	0.98	1.10 (0.64, 1.89)
> 110 ถึง ≤ 130	497	14	1.01	469	10	0.78	1.27 (0.57, 2.85)
> 130	462	10	0.78	418	3	0.25	--*

521 คำย่อ: CrCl คือค่าการกำจัดครีอะตินีน; N คือ จำนวนอาสาสมัคร นั่นคือ ประชากร mITT ในช่วงเวลาการศึกษา  
 522 ทั้งหมด; n คือ จำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อย; HR คือค่าอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย; CI คือช่วงความเชื่อมั่น  
 523 \*ไม่ได้ทำการคำนวณ HR หากมีเหตุการณ์ < 5 เกิดขึ้นในหนึ่งกลุ่มการรักษา

524 ภายในกลุ่มย่อยที่มีค่าการทำงานของไตเดียวกัน ผลการศึกษาของผลลัพธ์รองด้านประสิทธิผลสอดคล้องกับผลลัพธ์  
 525 หลัก

526 ได้ทำการทดสอบความเหนือกว่าในกลุ่มประชากร ITT ของช่วงเวลาการศึกษาทั้งหมด  
 527 เกิดโรคหลอดเลือดสมองและ SEE ในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบน ขนาด 60 มก. น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา  
 528 วอร์ฟาริน (1.57% เทียบกับ 1.80% ต่อปี ตามลำดับ) โดยมีค่า HR เท่ากับ 0.87 (99% CI: 0.71-1.07 ค่าพี =  
 529 0.0807 สำหรับความเหนือกว่า)

530 ผลลัพธ์รวมที่กำหนดไว้ล่วงหน้าเพื่อเปรียบเทียบกลุ่มการรักษาด้วยยาอีโตกซาแบน ขนาด 60 มก. กับยาวอร์ฟาริน  
 531 สำหรับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง SEE และการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด HR (95% CI) คือ 0.87 (0.76,  
 532 0.99) MACE คือ 0.89 (0.78, 1.00) และโรคหลอดเลือดสมอง SEE และการตายจากทุกสาเหตุ คือ 0.90 (0.80, 1.01)

- 533 ผลการศึกษาสำหรับการตายจากทุกสาเหตุ (การตายที่วินิจฉัยแล้ว) ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 เท่ากับ 769  
534 ราย (3.99% ต่อปี) สำหรับอาสาสมัครที่ได้รับยาอีโดกซาแบน ขนาด 60 มก. (ขนาดลดลง 30 มก.) เทียบกับจำนวน  
535 836 ราย (4.35% ต่อปี) สำหรับยาออร์ฟาริน [HR (95% CI): 0.91 (0.83, 1.01)]
- 536 การตายจากทุกสาเหตุ (การตายที่วินิจฉัยแล้ว) ต่อกลุ่มย่อยตามค่าการทำงานของไต (ยาอีโดกซาแบนเทียบกับยาออร์  
537 ฟาริน): CrCl 30 ถึง  $\leq 50$  มล./นาที [HR (95% CI): 0.81 (0.68, 0.97)] CrCl > 50 ถึง < 80 มล./นาที [HR (95%  
538 CI): 0.87 (0.75, 1.02)] CrCl  $\geq 80$  มล./นาที [HR (95% CI): 1.15 (0.95, 1.40)]
- 539 ยาอีโดกซาแบน 60 มก. (ขนาดลดลง 30 มก.) ทำให้อัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าเมื่อ  
540 เปรียบเทียบกับยาออร์ฟาริน [HR (95% CI): 0.86 (0.77, 0.97)]
- 541 ประสิทธิภาพที่วินิจฉัยแล้วของการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อกลุ่มย่อยจำแนกตามการทำงานของไต (ยาอีโดกซา  
542 แบนเทียบกับยาออร์ฟาริน): CrCl 30 ถึง  $\leq 50$  มล./นาที [HR (95% CI): 0.80 (0.65, 0.99)] CrCl > 50 ถึง < 80  
543 มล./นาที [HR (95% CI): 0.75 (0.62, 0.90)] CrCl  $\geq 80$  มล./นาที [HR (95% CI): 1.16 (0.92, 1.46)]
- 544 ผลลัพธ์หลักด้านความปลอดภัย คือภาวะเลือดออกรุนแรง
- 545 มีความเสี่ยงลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบน ขนาด 60 มก.  
546 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาออร์ฟาริน (2.75% และ 3.43% ต่อปี ตามลำดับ) [HR (95% CI): 0.80 (0.71, 0.91)  
547 ค่าพี = 0.0009] ภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) (0.39% และ 0.85% ต่อปี ตามลำดับ) [HR (95% CI): 0.47 (0.34,  
548 0.63) ค่าพี < 0.0001] และภาวะเลือดออกอื่นๆ (ตารางที่ 6)
- 549 นอกจากนี้ ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิตยังลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบน 60 มก. เมื่อ  
550 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาออร์ฟาริน (0.21% และ 0.38%) [HR (95% CI): 0.55 (0.36, 0.84) ค่าพี = 0.0059  
551 สำหรับความเหนือกว่า โดยหลักแล้วเนื่องมาจากการลดภาวะเลือดออกในสมองที่ทำให้เสียชีวิต (ICH) [HR (95% CI):  
552 0.58 (0.35, 0.95) ค่าพี = 0.0312]

553 ตารางที่ 6 เหตุการณ์เลือดออกในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 – การวิเคราะห์ความปลอดภัยในช่วงเวลา  
554 การรักษา

	อีโตอกซาแบน 60 มก. (อีโตอกซาแบนลดขนาด ลง 30 มก.) (N = 7,012)	วอร์ฟาริน (N = 7,012)
<b>ภาวะเลือดออกรุนแรง</b>		
จำนวน (n)	418	524
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>a</sup>	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
ค่าพี	0.0009	
<b>โรคเลือดออกในสมอง (ICH)<sup>b</sup></b>		
จำนวน (n)	61	132
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>a</sup>	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
<b>ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต</b>		
จำนวน (n)	32	59
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>a</sup>	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
<b>ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (CRNM Bleeding)</b>		
จำนวน (n)	1,214	1,396
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>a</sup>	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
<b>ภาวะเลือดออกอื่นๆ ที่ยืนยัน<sup>c</sup></b>		
จำนวน (n)	1,865	2,114
อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี) <sup>a</sup>	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

555 คำย่อ: ICH = โรคเลือดออกในสมอง HR = อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเปรียบเทียบกับวอร์ฟาริน CI = ช่วง  
 556 ความเชื่อมั่น CRNM = ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงแต่มิ่้นัยสำคัญทางคลินิก n = จำนวนอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์  
 557 N = จำนวนอาสาสมัครในประชากรความปลอดภัย  
 558 <sup>a</sup> อัตราการเกิดเหตุการณ์คำนวณจากจำนวนเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น/ปริมาณการได้รับยาอาสาสมัคร-ปี  
 559 <sup>b</sup> โรคเลือดออกในสมอง โดยหลักๆ ประกอบด้วยโรคหลอดเลือดสมองแตก ภาวะเลือดออกในชั้น subarachnoid  
 560 ภาวะเลือดออกในชั้น epi/subdural และโรคหลอดเลือดสมองตีบที่ต่อมามีเลือดออกรุนแรง โรคเลือดออกใน  
 561 สมอง (ICH) ที่ถูกรายงานทั้งหมดบนแบบฟอร์ม Adjudicated Cerebrovascular and Non-Intracranial bleed  
 562 electronic case report forms (eCRF) ซึ่งได้รับการยืนยันโดยผู้ที่มีวินิจฉัยแล้วได้ถูกรวมอยู่ในการนับการเกิด ICH  
 563 ด้วย  
 564 <sup>c</sup> ภาวะเลือดออกอื่นๆ ที่มีการยืนยันรวมไปถึงภาวะที่ผู้วินิจฉัยได้กำหนดแล้วว่ามีความชัดเจนทางคลินิก

565 หมายเหตุ: อาสาสมัครสามารถถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มย่อยได้หลายกลุ่ม หากเขา/เธอเกิดเหตุการณ์ที่จัดอยู่ในกลุ่มประเภท  
 566 นั้น ๆ เหตุการณ์แรกของแต่ละประเภทจะถูกรวมอยู่ในการวิเคราะห์

567 ตารางที่ 7, 8 และ 9 แสดงภาวะเลือดออกรุนแรง ภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต และภาวะเลือดออกในสมอง  
 568 ตามลำดับ จำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินินในผู้ป่วย NVAF ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 อัตราการเกิด  
 569 เหตุการณ์เหล่านี้ลดลงเมื่อค่าการกำจัดครีอะตินินเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่มการรักษา

570 ตารางที่ 7 จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงจำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินินในการศึกษา  
 571 ENGAGE AF -TIMI 48 การวิเคราะห์ความปลอดภัยในช่วงเวลาการรักษา<sup>a</sup>

กลุ่มย่อย จำแนกตามการ กำจัด ครีอะตินิน (มล./นาที)	อีดีอกษาแบน 60 มก. (N = 7,012)			วอร์ฟาริน (N = 7,012)			HR (95% CI)
	จำนวน (n)	จำนวน เหตุการณ์	อัตราการ เกิด เหตุการณ์ (%/ปี)	จำนวน (n)	จำนวน เหตุการณ์	อัตราการ เกิด เหตุการณ์ (%/ปี)	
≥ 30 ถึง ≤ 50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23	0.75 (0.58, 0.98)
> 50 ถึง ≤ 70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77	0.88 (0.71, 1.10)
> 70 ถึง ≤ 90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08	0.93 (0.72, 1.21)
> 90 ถึง ≤ 110	927	29	1.33	960	56	2.48	0.54 (0.34, 0.84)
> 110 ถึง ≤ 130	497	20	1.70	469	24	2.14	0.79 (0.44, 1.42)
> 130	462	13	1.18	418	21	2.08	0.58 (0.29, 1.15)

- 572 ตารางที่ 8 จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดภาวะเลือดออกจนทำให้เสียชีวิตจำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินีนใน  
 573 การศึกษา ENGAGE AF –TIMI 48 การวิเคราะห์ความปลอดภัยในในช่วงเวลาการรักษา<sup>a</sup>

กลุ่มย่อยจำแนกตามการกำจัดครีอะตินีน (มล./นาที)	อีโตกซาแบน 60 มก. (N = 7,012)			วอร์ฟาริน (N = 7,012)			HR (95% CI)
	จำนวน (n)	จำนวนเหตุการณ์	อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี)	จำนวน (n)	จำนวนเหตุการณ์	อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี)	
≥ 30 ถึง ≤ 50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72	0.51 (0.23, 1.14)
> 50 ถึง ≤ 70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50	0.35 (0.16, 0.79)
> 70 ถึง ≤ 90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23	1.14 (0.46, 2.82)
> 90 ถึง ≤ 110	927	2	0.09	960	3	0.13	--*
> 110 ถึง ≤ 130	497	1	0.08	469	5	0.44	--*
> 130	462	2	0.18	418	0	0.00	--*

- 574 ตารางที่ 9 จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองจำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินีนในการศึกษา  
 575 ENGAGE AF–TIMI 48 การวิเคราะห์ความปลอดภัยในช่วงเวลาการรักษา<sup>a</sup>

กลุ่มย่อยจำแนกตามการกำจัดครีอะตินีน (มล./นาที)	อีโตกซาแบน 60 มก. (N = 7,012)			วอร์ฟาริน (N = 7,012)			HR (95% CI)
	จำนวน (n)	จำนวนเหตุการณ์	อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี)	จำนวน (n)	จำนวนเหตุการณ์	อัตราการเกิดเหตุการณ์ (%/ปี)	
≥ 30 ถึง ≤ 50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40	0.45 (0.25, 0.81)
> 50 ถึง ≤ 70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10	0.38 (0.22, 0.64)
> 70 ถึง ≤ 90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89	0.50 (0.28, 0.89)
> 90 ถึง ≤ 110	927	5	0.23	960	6	0.26	0.87 (0.27, 2.86)
> 110 ถึง ≤ 130	497	2	0.17	469	3	0.26	--*
> 130	462	1	0.09	418	1	0.10	--*



576 คำย่อ: N คือ จำนวนอาสาสมัคร นั่นคือ ประชากร mITT ในช่วงเวลาการศึกษาทั้งหมด; mITT = modified intent  
577 to treat; n = จำนวนอาสาสมัครในกลุ่มย่อย \*จะไม่คำนวณ HR หากมีเหตุการณ์ < 5 เกิดขึ้นในหนึ่งกลุ่มการรักษา;  
578 HR คือค่าอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย; CI คือช่วงความเชื่อมั่น  
579 <sup>a</sup> ช่วงเวลาการรักษา: ระยะเวลาจากที่ได้รับยาขนาดแรกจนถึงขนาดยาสุดท้าย บวกด้วย 3 วัน

580 ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของอาสาสมัครที่ได้รับยาอีโตกซาแบนขนาด 60 มก. ที่ถูกลดขนาดลง 30 มก. ในการศึกษา  
581 ENGAGE AF-TIMI 48 เนื่องจากมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. ไตบกพร่องปานกลาง หรือมีการใช้ยาร่วมกับยายับยั้ง  
582 พี-ไกลโคโปรตีน พบว่าอาสาสมัคร 104 ราย (30.5% ต่อปี) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบนที่ลดขนาดลง 30 มก. และ  
583 อาสาสมัคร 166 ราย (4.85%) ในกลุ่มที่ได้รับยาแอสไพรินที่ลดขนาดลง เกิดเหตุการณ์เลือดออกรุนแรง [HR (95%  
584 CI): 0.63 (0.50, 0.81)]

585 ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 เมื่อทำการเปรียบเทียบอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบนขนาด 60 มก. กับ  
586 กลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน พบว่าผลลัพธ์ทางคลินิกสุทธิดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดครั้งแรก ภาวะ  
587 ลิ้มเลือดอุดตันในกระแสเลือด ภาวะเลือดออกรุนแรง หรือการตายจากทุกสาเหตุ; ประชากร mITT ในช่วงเวลา  
588 การศึกษาทั้งหมด) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบน ค่า HR (95% CI): 0.89 (0.83, 0.96) ค่าพี = 0.0024

### 589 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศญี่ปุ่น

590 การศึกษาในระยะที่ 3 แบบปกปิดการรักษาสองด้าน ที่ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วย NVAF ที่มีอายุ 80 ปีหรือ  
591 มากกว่าที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออก<sup>a</sup> และมีความยากลำบากในการบริหารยาด้วยขนาดยาที่ได้รับอนุมัติ  
592 ปัจจุบัน<sup>b</sup> (ผู้ป่วยจำนวน 984 คนถูกนำมาประเมินประสิทธิผล และ ผู้ป่วยจำนวน 982 คน ถูกนำมาประเมินความ  
593 ปลอดภัยจากการใช้ยา) ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับยาอีโตกซาแบน ขนาด 15 มก.หรือยาหลอก วันละครั้ง ค่ามัธยฐาน  
594 ของช่วงเวลาการศึกษาคือ 1.3 ปี ผลลัพธ์หลักซึ่งคือ อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือภาวะลิ้มเลือดอุดตันใน  
595 หลอดเลือด ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบนดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ดูหัวข้อ 4.2)

596 <sup>a</sup> ผู้ป่วยมีภาวะอย่างน้อย 1 อย่างดังต่อไปนี้: ผู้ป่วยไตบกพร่องรุนแรง (15 มล./นาที ≤CrCl < 30 มล./นาที) มีประวัติเลือดออกที่  
597 อวัยวะสำคัญ (เช่น เลือดออกในสมอง เลือดออกในตา และเลือดออกในทางเดินอาหาร) น้ำหนักตัวน้อย (≤ 45 กก.) ใช้ยาต้านอักเสบ  
598 ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เป็นประจำ หรือใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมด้วย

599 <sup>b</sup> วอร์ฟาริน (ควบคุม PT-INR ให้อยู่ระหว่าง 1.6 ถึง 2.6) คาบิคาแทน 110 มก. วันละ 2 ครั้ง ริวาร็อกซาแบน 10 มก. วันละครั้ง  
600 อะพิซาแบน 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ อีโตกซาแบน 30 มก. วันละครั้ง

### 601 ตารางที่ 10: ผลด้านประสิทธิผล และอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะ (การศึกษา 602 ระยะที่ 3 ในประเทศญี่ปุ่น)

ผลลัพธ์	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์/	
---------	-------------------------------	--

	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อปี)		Hazard ratio (95% confidence interval)
	อีดีอกซาแบน	ยาหลอก	
อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด <sup>a</sup>	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19–0.61)
ภาวะเลือดออกรุนแรง <sup>b</sup>	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90–3.89)

603

604

<sup>a</sup> ทำการวิเคราะห์ ITT (ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการสุ่ม) หลังจากการสุ่มไปจนถึงหลังจบการศึกษาหรือหยุดให้การรักษาด้วยยา

605

<sup>b</sup> การวิเคราะห์ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา ในช่วงที่ได้รับยา + 3 วัน

606

อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 11.4% (พบอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย 56 คน จาก 492 คน) ในกลุ่มที่ได้รับยา

607

อีดีอกซาแบน อาการไม่พึงประสงค์หลักที่พบคือ ภาวะเลือดจาง (3.3% พบได้ในผู้ป่วย 16 คน จาก 492 คน) ปัสสาวะ

608

มีเลือดปน (1.2% พบได้ในผู้ป่วย 6 คน จาก 492 คน)

609

*การรักษา DVT การรักษา PE และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT และ PE (VTE)*

610

โครงการใช้ยาอีดีอกซาแบนทางคลินิกสำหรับผู้ป่วย VTE ถูกออกแบบเพื่อแสดงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา

611

อีดีอกซาแบนในการรักษา DVT และ PE และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT และ PE

612

ในการศึกษาหลัก Hokusai-VTE อาสาสมัคร 8,292 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยเฮพารินในตอนต้น (อีดีอกซาพาริน

613

หรือเฮพารินชนิดไม่แยกส่วน) ตามด้วยการให้ยาอีดีอกซาแบน ขนาด 60 มก. วันละครั้ง หรือให้ยาเปรียบเทียบ ใน

614

กลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบ อาสาสมัครจะได้รับการรักษาด้วยเฮพารินในตอนต้นร่วมกับยาออร์พาริน โดยจะปรับ

615

ขนาดยาให้ได้ INR เป้าหมายที่ 2.0-3.0 ตามมาด้วยการใช้ยาออร์พารินเพียงอย่างเดียว โดยมีระยะเวลาการรักษาจาก

616

3 เดือน ถึง 12 เดือน ขึ้นกับผู้วิจัยเป็นผู้กำหนดโดยพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

617

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีดีอกซาแบน เป็นชาวคอเคเซียน (69.6%) และชาวเอเชีย (21%) คนผิวสี

618

(3.8%) และเชื้อชาติอื่น (5.3%)

619

ระยะเวลาการรักษาอย่างน้อย 3 เดือน สำหรับอาสาสมัคร 3,718 (91.6%) รายที่รับยาอีดีอกซาแบน เปรียบเทียบกับ

620

3,727 ราย (91.4%) ที่ได้รับยาออร์พารินอย่างน้อย 6 เดือน สำหรับอาสาสมัคร 3,479 (86.1%) รายที่ได้รับยาอีดีอก

621 ชาแบน เปรียบเทียบกับ 3,491 ราย (85.6%) ที่ได้รับยาออร์ฟาริน และ 12 เดือน สำหรับอาสาสมัคร 1,643  
622 (40.5%) ราย ที่ได้รับยาอีโดกซาแบน เปรียบเทียบกับ 1,659 ราย (40.4%) ที่ได้รับยาออร์ฟาริน

623 ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผล คือการกลับเป็นซ้ำของ VTE แบบแสดงอาการ ซึ่งหมายถึงการกลับเป็นซ้ำแบบแสดง  
624 อาการของ DVT ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอดแบบแสดงอาการที่ไม่เสียชีวิต (non-fatal symptomatic PE) และ  
625 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอดที่เสียชีวิต (fatal PE) รวมกัน ที่เกิดขึ้นในอาสาสมัครในระหว่างช่วงการศึกษา 12  
626 เดือน ผลลัพธ์รองด้านประสิทธิผลประกอบด้วยผลลัพธ์ทางคลินิกรวมกันของ VTE ที่กลับเป็นซ้ำ และการตายจากทุก  
627 สาเหตุ

628 อาสาสมัครที่มีปัจจัยทางคลินิกอย่างน้อยหนึ่งอย่างต่อไปนี้ คือ ไตบกพร่องปานกลาง (CrCl 30 - 50 มล/นาที)  
629 น้ำหนักตัว  $\leq$  60 กก. การใช้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนจำเพาะ จะได้รับยาอีโดกซาแบนขนาด 30 มก. วันละ  
630 ครั้ง

631 ในการศึกษา Hokusai-VTE (ตารางที่ 11) ยาอีโดกซาแบนแสดงให้เห็นว่าไม่ด้อยกว่ายาออร์ฟารินสำหรับผลลัพธ์ด้าน  
632 ประสิทธิภาพหลัก (นั่นคือ VTE ที่กลับเป็นซ้ำ) ซึ่งเกิดขึ้นในอาสาสมัคร 130 ราย จาก 4,118 ราย (3.2%) ในกลุ่มที่  
633 ได้รับยาอีโดกซาแบน เปรียบเทียบกับที่เกิดขึ้นในอาสาสมัคร 146 รายจาก 4,122 ราย (3.5%) ในกลุ่มที่ได้รับยาออร์  
634 ฟาริน [HR (95% CI): 0.89 (0.70, 1.13) ค่าพี < 0.0001 สำหรับความไม่ด้อยกว่า] ในกลุ่มที่ได้รับยาออร์ฟาริน  
635 พบว่าค่ามัธยฐาน TTR (INR 2.0-3.0) เท่ากับ 65.6 สำหรับอาสาสมัครที่แสดงภาวะ PE (มีหรือไม่มี DVT) อาสาสมัคร  
636 47 ราย (2.8%) ในกลุ่มอีโดกซาแบน และ 65 ราย (3.9%) ในกลุ่มออร์ฟารินมีอาการ VTE ชนิดกลับเป็นซ้ำ [HR  
637 (95% CI): 0.73 (0.50, 1.06)]

638 ตารางที่ 11 ผลด้านประสิทธิผลจากการศึกษา Hokusai-VTE – ประชากร mITT ในช่วงเวลาการศึกษาทั้งหมด

ผลลัพธ์หลัก <sup>a</sup>	อีโดกซาแบน 60 มก. (ลดขนาดลง 30 มก.) (N = 4,118)	ออร์ฟาริน (N = 4,112)	อีโดกซาแบนเทียบกับ ออร์ฟาริน HR (95% CI) <sup>b</sup> ค่าพี <sup>c</sup>
อาสาสมัครทุกรายที่มีอาการ VTE แบบกลับเป็นซ้ำ <sup>c</sup> n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70, 1.13) ค่าพี < 0.0001 (ไม่ด้อยกว่า)
ผู้ป่วย PE ที่มีหรือไม่มี DVT รวม ด้วย n (%)	73 (1.8)	83 (2.0)	
ผู้ป่วย PE ที่เสียชีวิต หรือการ ตายที่ไม่สามารถตัดสาเหตุ PE ได้ n (%)	24 (0.6)	24 (0.6)	

ผลลัพธ์หลัก <sup>a</sup>	อีโดกซาแบน 60 มก. (ลดขนาดลง 30 มก.) (N = 4,118)	วอร์ฟาริน (N = 4,112)	อีโดกซาแบนเทียบกับ วอร์ฟาริน HR (95% CI) <sup>b</sup> ค่าพี <sup>c</sup>
PE ที่ไม่เสียชีวิต n (%)	49 (1.2)	59 (1.4)	
เฉพาะ DVT เท่านั้น n (%)	57 (1.4)	63 (1.5)	

639 ตัวอย่าง: CI = ช่วงความเชื่อมั่น DVT = ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำที่อยู่ลึก mITT = modified intent-to-treat  
 640 HR = อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเปรียบเทียบกับยาออร์ฟาริน n = จำนวนอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ N =  
 641 จำนวนอาสาสมัครในประชากร mITT PE = ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด VTE = เหตุการณ์เกิดลิ่มเลือดอุดตันใน  
 642 หลอดเลือดดำ

643 <sup>a</sup> ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผล คือ การกลับเป็นซ้ำของ VTE แบบแสดงอาการที่ได้รับการวินิจฉัยแล้ว (นั่นคือ ผลลัพธ์  
 644 รวมของ DVT PE แบบไม่เสียชีวิต และ PE แบบเสียชีวิต)

645 <sup>b</sup> ค่า HR ค่าช่วงความเชื่อมั่นสองทางได้มาจาก Cox proportional hazards regression model ซึ่งรวมทั้งกลุ่มการ  
 646 รักษาและปัจจัยที่ใช้ในการจัดชั้นเพื่อการสุ่ม เช่น ตัวแปรปรวนร่วม: มีการวินิจฉัย (เกิด PE แบบมี/ไม่มี DVT หรือ  
 647 DVT เท่านั้น) ปัจจัยความเสี่ยงที่ระดับพื้นฐาน (ปัจจัยชั่วคราว หรือปัจจัยอื่นทั้งหมด) และความจำเป็นที่ต้องได้รับยา  
 648 อีโดกซาแบนขนาด 30 มก หรือยาหลอกอีโดกซาแบนในขนาดที่ได้รับการสุ่ม (ใช่/ไม่ใช่)

649 <sup>c</sup> ค่าพีใช้สำหรับขอบเขตความไม่ด้อยกว่าที่กำหนดไว้ล่วงหน้าเท่ากับ 1.5

650 สำหรับอาสาสมัครที่ได้รับขนาดยาลดลงเหลือ 30 มก. (โดยส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวน้อย หรือมีภาวะไตทำงานผิดปกติ)  
 651 พบว่าอาสาสมัคร 15 ราย (2.1%) ของกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบน และ 22 ราย (3.1%) ของกลุ่มที่ได้รับยาออร์ฟาริน  
 652 เกิด VTE แบบกลับเป็นซ้ำ [HR (95% CI): 0.69 (0.36, 1.34)]

653 ผลลัพธ์รองโดยรวม (composite endpoints) ของการเกิด VTE แบบกลับเป็นซ้ำและการตายจากทุกสาเหตุเกิดขึ้น  
 654 ในอาสาสมัคร 138 ราย (3.4%) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบน และ 158 ราย (3.9%) ในกลุ่มที่ได้รับยาออร์ฟาริน  
 655 [HR (95% CI): 0.87 (0.70, 1.10)]

656 ผลการศึกษาสำหรับการตายจากทุกสาเหตุ (การตายที่วินิจฉัยแล้ว) ในการศึกษา Hokusai-VTE เท่ากับ 136 ราย  
 657 (3.3%) ในผู้ป่วยที่รับยาอีโดกซาแบน 60 มก. (หรือขนาดลดลง 30 มก.) เทียบกับ 130 ราย (3.2%) ในกลุ่มที่ได้รับ  
 658 ยาออร์ฟาริน

659 ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยที่ระบุไว้ล่วงหน้าของภาวะ PE พบว่าอาสาสมัคร 447 ราย (30.6%) และ 483 ราย (32.2%) ใน  
 660 กลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบนและยาออร์ฟารินตามลำดับพบว่าเกิด PE และ N-terminal pro-B-type natriuretic

661 peptide (NT proBNP) > 500 พก./มล ผลลัพธ์ด้านประสิทธิผลหลักเกิดขึ้นในอาสาสมัคร 14 ราย (3.1%) และ 30  
662 ราย (6.2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบนและยาวอร์ฟาริน ตามลำดับ [HR (95% CI): 0.50 (0.26, 0.94)]

663 ผลการศึกษาด้านประสิทธิผลสำหรับกลุ่มย่อยหลักที่ระบุไว้ล่วงหน้า (ที่จำเป็นต้องลดขนาดยา) ซึ่งประกอบด้วยกลุ่ม  
664 ย่อยตามอายุ น้ำหนักตัว เพศ และการทำงานของไต มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาด้านประสิทธิผลหลักใน  
665 ประชากรโดยรวมทั้งหมดที่ศึกษาในการทดลอง

666 ผลลัพธ์หลักด้านความปลอดภัยคือภาวะเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ภาวะเลือดออกรุนแรงหรือไม่รุนแรงที่มี  
667 นัยสำคัญทางคลินิก)

668 ตารางที่ 12 สรุปเหตุการณ์เลือดออกที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วสำหรับชุดการวิเคราะห์ด้านความปลอดภัยในช่วงที่ได้รับ  
669 การรักษา กลุ่มที่ได้รับยาอีโตกซาแบนเกิดภาวะเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิกที่เป็นผลลัพธ์หลักด้านความ  
670 ปลอดภัยลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ยาวอร์ฟาริน นั่นคือ เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงหรือภาวะ  
671 เลือดออกไม่รุนแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกรวมกัน ซึ่งเกิดขึ้นในอาสาสมัคร 349 ราย (8.5%) ใน 4,118 ราย ในกลุ่มที่  
672 ได้รับยาอีโตกซาแบน และอาสาสมัคร 423 ราย (10.3%) ใน 4,122 ราย ในกลุ่มที่ยาวอร์ฟาริน [HR (95% CI):  
673 0.81 (0.71, 0.94) ค่าพี = 0.004 สำหรับความเหนือกว่า]

674 ตารางที่ 12 เหตุการณ์เลือดออกในการศึกษา Hokusai-VTE Study – การวิเคราะห์ความปลอดภัยในช่วงที่รับ  
675 การรักษา<sup>a</sup>

	อีโตกซาแบน 60 มก. (ขนาดยาลดลง 30 มก) (N = 4,118)	วอร์ฟาริน (N = 4,122)
เลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (เลือดออกรุนแรง และเลือดออกไม่รุนแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก) <sup>b</sup> , (n, %)		
จำนวน (n)	349 (8.5)	423 (10.3)
HR (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
<b>ภาวะเลือดออกรุนแรง (n, %)</b>		
จำนวน (n)	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (95% CI)	0.84 (0.59, 1.21)	

ICH ที่เสียชีวิต	0	6 (0.1)
ICH ที่ไม่เสียชีวิต	5 (0.1)	12 (0.3)
<b>ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (CRNM)</b>		
จำนวน (n)	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (95% CI)	0.80 (0.68, 0.93)	
<b>ภาวะเลือดออกทุกชนิด</b>		
จำนวน (n)	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (95% CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

676 คำย่อ: ICH = โรคเลือดออกในสมอง HR = อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเทียบกับบออร์ฟาริน CI = ช่วงความ  
 677 เชื่อมัน N = จำนวนอาสาสมัครในประชากรความปลอดภัย n = จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น CRNM = ภาวะ  
 678 เลือดออกไม่รุนแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก  
 679 <sup>a</sup> ช่วงเวลาที่รับการรักษา: ระยะเวลาจากการได้รับยาในการศึกษาขนาดแรกจนถึงขนาดยาสุดท้าย บวก 3 วัน  
 680 <sup>b</sup> ผลลัพธ์หลักด้านความปลอดภัย: ภาวะเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ภาวะเลือดออกรุนแรงและเลือดออกไม่  
 681 รุนแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกรวมกัน)

682 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยสำหรับอาสาสมัครที่ได้ลดขนาดยาลงมาที่ 30 มก. ในการศึกษา Hokusai-VTE กรณีน้ำหนักตัว  
 683 ≤ 60 กก. ไตบกพร่องปานกลาง หรือมีการใช้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้งพี-ไกลโคโปรตีน พบว่าอาสาสมัคร 58 ราย (7.9%) ที่  
 684 ได้รับยาอีโดกซาแบนที่ขนาดยาลดลง 30 มก. และอาสาสมัคร 92 ราย (12.8%) ในกลุ่มที่ได้รับยาบออร์ฟารินเกิดภาวะ  
 685 เลือดออกรุนแรง หรือเกิดเหตุการณ์ CRNM [HR (95%): 0.62 (0.44, 0.86)]

686 ในการศึกษา Hokusai-VTE เมื่อเปรียบเทียบยาอีโดกซาแบนกับยาบออร์ฟาริน พบว่า ค่า HR (95% CI) ของผลลัพธ์ทาง  
 687 คลินิกสุทธิ (นั่นคือ VTE ที่กลับเป็นซ้ำ ภาวะเลือดออกรุนแรง หรือการตายจากทุกสาเหตุ) ของประชากร mITT ในช่วง  
 688 เวลาการศึกษาทั้งหมด เท่ากับ 1.0 (0.85, 1.18)

689 การป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดในผู้ป่วย NVAf ที่มีค่าการกำจัดครีอะ  
 690 ตินีน (CrCl) สูง (CrCl > 100 มล./นาที)  
 691 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่ม ปกปิดการรักษาสองด้าน (E314) ในผู้ป่วย NVAf 607 ราย ที่มีค่า CrCl สูง  
 692 (CrCl > 100 มล./นาที) จากการคำนวณโดยใช้ Cockcroft-Gault formula มีเป้าหมายหลักเพื่อประเมินค่าเภสัช  
 693 จลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ภายหลังได้รับยาอีโดกซาแบน 60 มก. วันละครั้ง เปรียบเทียบกับยาอีโดกซาแบน 75  
 694 มก. วันละครั้ง รวมถึงการประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเลือดออกในช่วงระยะเวลา  
 695 การรักษา 12 เดือน

- 696 ผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่าการกำจัดครีอะตินีน (CrCl) สูง ( $CrCl > 100$  มล./นาที) และได้รับยาอีดีออกซาแบน 75 มก. วันละครั้ง  
697 พบระดับยาเพิ่มขึ้นประมาณ 25% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 60 มก. วันละครั้ง
- 698 จำนวนผู้ป่วยที่พบการเกิดโรคสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) โรคหลอดเลือดสมองหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแส  
699 เลือด (SEE) มีจำกัด โดยพบ 2 เหตุการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 60 มก. (0.7%;  
700 95% CI: 0.1% ถึง 2.4%) และ 3 เหตุการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 75 มก. (1%;  
701 95% CI: 0.2% ถึง 2.9%)
- 702 พบภาวะเลือดออกรุนแรง (Major bleeding) เกิดขึ้น 2 เหตุการณ์ (0.7%; 95% CI: 0.1% ถึง 2.4%) ในกลุ่มที่ได้รับ  
703 ยาอีดีออกซาแบน 60 มก. และ 3 เหตุการณ์ (1.0%; 95% CI: 0.2% ถึง 2.9%) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 75 มก.  
704 จาก 2 เหตุการณ์ภาวะเลือดออกรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 60 มก. 1 เหตุการณ์นั้น เป็นภาวะเลือดออกที่  
705 ลูกตา (intraocular) และเลือดออกในกล้ามเนื้อ (intramuscular bleed) และจาก 3 เหตุการณ์ที่พบภาวะเลือดออก  
706 รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 75 มก. 2 เหตุการณ์เป็นภาวะ เลือดออกในสมอง (เสียชีวิต 1 ราย) และ  
707 เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน (อันตรายถึงชีวิต 1 ราย) นอกจากนี้ยังพบภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มี  
708 ความสำคัญทางคลินิก (CRNM) 9 เหตุการณ์ (3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 60 มก. และ 7 เหตุการณ์ (2.3%)  
709 ในกลุ่มที่ได้รับยาอีดีออกซาแบน 75 มก.
- 710
- 711 นอกเหนือจากการศึกษาทางคลินิก E314 แล้ว การศึกษาแบบไปข้างหน้า ที่ดำเนินการในหลายประเทศและหลาย  
712 ศูนย์การศึกษา ภายหลังการออกสู่ตลาดแบบสังเกตการณ์ (ETNA-AF) ได้ดำเนินการใน 10 ประเทศในยุโรปและมี  
713 อาสาสมัครเข้าร่วม 13,980 คน ในจำนวนอาสาสมัครทั้งหมดนี้ พบว่า 1,826 คนมี  $CrCl > 100$  มล./นาที และได้รับ  
714 ยาอีดีออกซาแบน 60 มก. ตามขนาดยาที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา พบอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรือเส้น  
715 เลือดอุดตันเท่ากับ 0.39% ต่อปี และพบเหตุการณ์เลือดออกรุนแรงเกิดขึ้น 0.73% ต่อปี
- 716
- 717 จากข้อมูลทั้งหมดในการศึกษาทางคลินิก ENGAGE AF, E314 และ ETNA-AF ผู้ป่วย NVAF ที่มีค่าการกำจัดครีอะ  
718 ตินีน สูงซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาอีดีออกซาแบน 60 มก. คาดว่าจะมีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรือเส้น  
719 เลือดอุดตันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1% ต่อปี การเพิ่มขนาดยาที่สูงกว่า 60 มก. ในผู้ป่วย NVAF ที่มีค่าการกำจัดครีอะ  
720 ตินีน สูง ( $> 100$  มล./นาที) ไม่ได้ช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้มากขึ้นและอาจพบผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้น ด้วยเหตุ  
721 นี้จึงแนะนำให้ใช้ยาอีดีออกซาแบน 60 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยหลังจากการประเมินความเสี่ยงเกี่ยวกับภาวะลิ่มเลือดอุดตัน  
722 และเลือดออกอย่างระมัดระวัง (ดูหัวข้อ 4.4)
- 723 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการเปลี่ยนจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ (cardioversion)  
724 การศึกษาวิจัยในหลายศูนย์การศึกษา แบบสุ่มไปข้างหน้า ที่ไม่ปกปิดการรักษา แต่ปกปิดการประเมินผลลัพธ์  
725 (ENSURE-AF) โดยการสุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะที่มีได้มีสาเหตุมาจากลิ้นหัวใจ (Non Valvular  
726 Atrial Fibrillation: NVAF) ที่มีแผนการรักษาด้วยวิธีการเปลี่ยนจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ  
727 (cardioversion) จำนวนผู้ป่วย 2,199 คน (ทั้งเคยและไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อน)

728 เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ยาอีโดกซาแบน 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับยาอีโนอกซาพาริน/วอร์  
729 ฟาริน ที่รักษาระดับ INR 2 ถึง 3 (สุมเลือก 1:1) ค่ามัธยฐานร้อยละของ INR ที่ได้ระดับเหมาะสมในการรักษา (TTR)  
730 ของวอร์ฟารินคือ 70.8% จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 2,149 คน ได้รับการรักษาด้วยยาอีโดกซาแบน (N=1067) หรืออี  
731 น็อกซาพาริน/วอร์ฟาริน (N=1082) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีโดกซาแบนจะได้รับยาในขนาด 30 มิลลิกรัม  
732 วันละครั้ง ในกรณีที่มีสภาวะอย่างน้อยหนึ่งอย่างดังต่อไปนี้คือ ไตบกพร่องปานกลาง (ค่าการกำจัดครีอะตินิน 30-50  
733 มล./นาที) น้ำหนักตัวน้อย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก.) หรือได้รับยายับยั้งพี-ไกลโคโปรตีนบางชนิดร่วมด้วย ผู้ป่วย  
734 ส่วนใหญ่ของทั้งสองกลุ่มที่ได้รับยาอีโดกซาแบนหรือกลุ่มยา วอร์ฟารินและได้รับการรักษาด้วยวิธีการเปลี่ยนจังหวะ  
735 การเต้นของหัวใจให้กลับเป็นปกติ (cardioversion) คิดเป็น 83.7% และ 78.9% ตามลำดับ หรือที่กลุ่มจังหวะการ  
736 เต้นของหัวใจสามารถกลับมาเป็นปกติได้เองโดยไม่ต้องทำ cardioversion คิดเป็น 6.6% และ 8.6% ตามลำดับ  
737 ผู้ป่วยในกลุ่ม TEE-guided ควรทำ cardioversion ภายใน 3 วันหลังจากเริ่มได้รับยา หรือในกลุ่ม conventional  
738 cardioversion (non-TEE guided) ควรได้รับยาอย่างน้อย 21 วันก่อนการรักษา และภายหลังจากการรักษาผู้ป่วยทั้ง  
739 สองกลุ่มควรได้รับยาต่อเนื่องไปอีก 28 วัน

740 ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผลประกอบด้วย การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) กล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) อัตราการ  
741 ตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV mortality) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกระแสเลือด (SEE) ในกลุ่มที่ได้รับยาอีโดก  
742 ซาแบน (N=1095) พบทั้งหมด 5 เหตุการณ์ (0.5%, 95% CI 0.15% - 1.06%) และในกลุ่มที่ได้รับยา วอร์ฟาริน  
743 (N=1104) พบ 11 เหตุการณ์ (1.0%, 95% CI 0.50% - 1.78%); Odds ratio (OR) 0.46 (95% CI 0.12 - 1.43) ชุด  
744 การวิเคราะห์ ITT วิเคราะห์ข้อมูลตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษาซึ่งมีค่าเฉลี่ยที่ 66 วัน

745 ผลลัพธ์หลักของความปลอดภัยซึ่งประกอบด้วย ภาวะเลือดออกรุนแรงและภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีนัยสำคัญทาง  
746 คลินิก (CRNM Bleeding) พบทั้งหมด 16 เหตุการณ์ (1.5%, 95% CI 0.86% - 2.42%) เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาอีโด  
747 กซาแบน (N = 1067) และพบ 11 เหตุการณ์ (1.0%, 95% CI 0.51% - 1.81%) เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา วอร์ฟาริน  
748 (N = 1082); OR 1.48 (95% CI 0.64 - 3.55); การวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษา

749

750 การประเมินผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มี  
751 นัยสำคัญทางคลินิก (CRNM Bleeding) และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) ต่ำในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่  
752 ได้รับการรักษาด้วยการทำ cardioversion

### 753 ประชากรเด็ก

754 หน่วยงานยาของสหภาพยุโรปได้ผ่อนผันการยื่นผลการศึกษาดูด้วยยาอีโดกซาแบนสำหรับการป้องกันภาวะลิ่มเลือดใน  
755 หลอดเลือดแดง การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในกลุ่มย่อยของประชากรเด็ก  
756 อย่างน้อยหนึ่งกลุ่ม (ดูหัวข้อ 4.2 สำหรับข้อมูลการใช้ในเด็ก)

## 757 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์



758 การดูดซึม

759 ยาอีดีออกซาแบนถูกดูดซึมโดยมีความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาภายใน 1-2 ชม. ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์  
760 ประมาณ 62% อาหารเพิ่มระดับยาในเลือดสูงสุดในปริมาณที่แตกต่างกัน และมีผลเพียงเล็กน้อยต่อปริมาณยา  
761 ทั้งหมดในร่างกาย ในการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 และ Hokusai-VTE มีการให้ยาอีดีออกซาแบนทั้งพร้อมอาหาร  
762 และขณะท้องว่าง ยาอีดีออกซาแบนละลายน้ำได้น้อยที่พีเอช 6.0 หรือสูงกว่า การให้ยาอีดีออกซาแบนร่วมกับยายับยั้ง  
763 โปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors, PPIs) ไม่มีผลกระทบต่อปริมาณยาในร่างกาย

764  
765 การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 30 คน ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของ AUC และ Cmax ของยาเม็ดอีดีออกซาแบนขนาด 60 มก.  
766 เมื่อให้ทางปาก ที่ถูกบดผสมกับซอสแอปเปิ้ล หรือผ่านทางท่อสายยางให้อาหาร ในรูปแบบยาแขวนตะกอน มีค่าชีว  
767 สมมูลกับการให้ยาในรูปแบบเม็ดกลืนปกติ จากการประเมินสัดส่วนขนาดยากับภาวะการนำทางเภสัชจลนศาสตร์ของ  
768 ยาอีดีออกซาแบน ผลจากการศึกษานี้ น่าจะสามารถนำไปใช้กับขนาดยาอื่นๆของอีดีออกซาแบนได้เช่นกัน

769

770 การกระจายยา

771 การขจัดยามีสองระยะ ค่าปริมาตรการกระจายมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 107 ลิตร (SD 19.9) การจับกับโปรตีนจากการศึกษา  
772 ภายในหลอดทดลอง (in vitro) อยู่ที่ประมาณ 55% ไม่มีการสะสมของยาอีดีออกซาแบนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก  
773 (อัตราส่วนการสะสมยา 1.14) ในขนาดยาที่ให้วันละครั้ง ความเข้มข้นของยาที่สภาวะระดับยาคงที่เกิดขึ้นภายใน 3  
774 วัน

775 การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย

776 ยาอีดีออกซาแบนอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ในพลาสมา ยานี้ถูกเมตาบอลิซึมโดยกระบวนการไฮโดรไลซิส  
777 (ผ่านทางเอนไซม์คาร์บอกซีเอสเทอเรส) กระบวนการคอนจูเกชัน หรือออกซิเดชันโดยเอนไซม์ CYP3A4/5 (<10%)  
778 อีดีออกซาแบนมี 3 เมตาบอลิท์ โดยมีเมตาบอลิท์หลัก (คือ M-4) เกิดจากกระบวนการไฮโดรไลซิส เป็นสารที่มีฤทธิ์และ  
779 มีปริมาณน้อยกว่า 10% ของปริมาณซัสเตทที่พบในอาสาสมัครสุขภาพดี ปริมาณเมตาบอลิท์อื่น ๆ พบน้อยกว่า  
780 5% ยาอีดีออกซาแบนเป็นซัสเตทของตัวขนส่งพี-ไกลโคโปรตีน (พี-จีพี) ออกนอกเซลล์ แต่ไม่ใช่ซัสเตทของตัวขนส่ง  
781 เข้าสู่เซลล์ เช่น ตัวขนส่งประจุลบชนิดสารอินทรีย์ polypeptide OATP1B1 ตัวขนส่งประจุลบชนิดสารอินทรีย์  
782 OAT1 หรือ OAT3 หรือตัวขนส่งประจุบวกชนิดสารอินทรีย์ OAT2 เมตาบอลิท์ที่ออกฤทธิ์ของยาอีดีออกซาแบนเป็น  
783 ซัสเตทของ OATP1B1

784 การกำจัดยา

785 ในอาสาสมัครสุขภาพดี ค่าการขจัดยาทั้งหมดประมาณ 22 ( $\pm$ 3) ลิตร/ชม. 50% ของยาถูกขจัดออกทางไต (11 ลิตร/  
786 ชม.) โดยมีค่าการขจัดยาทางไตประมาณ 35% ของขนาดยาที่ให้ การขจัดยาส่วนที่เหลือเกิดจากเมตาบอลิซึมและ  
787 การขับออกทางน้ำดี/ลำไส้ ค่าครึ่งชีวิตของยาชนิดรับประทาน คือ 10-14 ชม.

788 ความเป็นเส้นตรง/ไม่เป็นเส้นตรง

789 ยาอีดีอกซาแบนแสดงเภสัชจลนศาสตร์แบบเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยาตั้งแต่ 15 มก. ถึง 60 มก. ในอาสาสมัคร  
790 สุขภาพดี

791 ประชากรกลุ่มพิเศษ

792 ผู้ป่วยสูงอายุ

793 ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์แบบประชากรของการศึกษาหลักในระยะที่สาม ในผู้ป่วย NVAf (การศึกษา  
794 ENGAGE AF-TIMI 48) เมื่อได้นำการทำงานของไตและน้ำหนักตัวมาพิจารณาแล้ว พบว่าอายุไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก  
795 ต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาอีดีอกซาแบนที่เพิ่มขึ้น

796 ผู้ป่วยไตบกพร่อง

797 ค่า AUC ในพลาสมาของอาสาสมัครที่มีไตบกพร่องเล็กน้อย (CrCl > 50 - 80 มล./นาที) ปานกลาง (CrCl  
798 30 - 50 มล./นาที) และรุนแรง (CrCl < 30 มล./นาที) แต่ไม่ได้รับการฟอกเลือด) เพิ่มขึ้นประมาณ 32% 74% และ  
799 72% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีไตทำงานปกติ ในผู้ป่วยไตบกพร่องพบว่า โปรไฟล์ของเมตาบอลิท์  
800 เปลี่ยนแปลงและเกิดการสร้างเมตาบอลิท์ที่มีฤทธิ์มากขึ้น

801 มีสหสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างความเข้มข้นของยาอีดีอกซาแบนในพลาสมากับฤทธิ์ anti-FXa โดยไม่ขึ้นกับค่าการ  
802 ทำงานของไต

803 อาสาสมัครโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) ที่ได้รับการล้างไตผ่านทางช่องท้อง (peritoneal  
804 dialysis) มีปริมาณยาทั้งหมดในร่างกายสูงขึ้น 93% เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

805 แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรบ่งบอกว่าปริมาณยาในร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าในผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง  
806 รุนแรง (CrCl 15 - 29 มล./นาที) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีไตทำงานปกติ

807 ตารางที่ 13 แสดงฤทธิ์ anti-FXa ของยาอีดีอกซาแบนจำแนกตามการกำจัดครีอะตินินในแต่ละข้อบ่งใช้

808 ตารางที่ 13 ฤทธิ์ Anti-FXa ของยาอีดีอกซาแบนจำแนกตามค่าการกำจัดครีอะตินิน

ขนาดยาอีดีอกซาแบน	ค่าการกำจัด ครีอะตินิน (มล./นาที)	ฤทธิ์ Anti-FXa หลังการให้ยาอีดีอกซาแบน (IU/มล.) <sup>1</sup>	ฤทธิ์ Anti-FXa ก่อนการให้ยาอีดีอกซาแบน (IU/มล.) <sup>2</sup>
มัชฐาน [ช่วง 2.5 – 97.5%]			

การป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและการอุดตันในกระแสเลือด: NVAf			
30 มก. วันละครั้ง	$\geq 30$ ถึง $\leq 50$	2.92 [0.33 – 5.88]	0.53 [0.11 – 2.06]
60 มก. วันละครั้ง*	$> 50$ ถึง $\leq 70$	4.52 [0.38 – 7.64]	0.83 [0.16 – 2.61]
	$> 70$ ถึง $\leq 90$	4.12 [0.19 – 7.55]	0.68 [0.05 – 2.33]
	$> 90$ ถึง $\leq 110$	3.82 [0.36 – 7.39]	0.60 [0.14 – 3.57]
	$> 110$ ถึง $\leq 130$	3.16 [0.28 – 6.71]	0.41 [0.15 – 1.51]
	$> 130$	2.76 [0.12 – 6.10]	0.45 [0.00 – 3.10]
การรักษา DVT การรักษา PE และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ DVT และ PE (VTE)			
30 มก. วันละครั้ง	$\geq 30$ ถึง $\leq 50$	2.21 [0.14 – 4.47]	0.22 [0.00 – 1.09]
60 มก. วันละครั้ง*	$> 50$ ถึง $\leq 70$	3.42 [0.19 – 6.13]	0.34 [0.00 – 3.10]
	$> 70$ ถึง $\leq 90$	2.97 [0.24 – 5.82]	0.24 [0.00 – 1.77]
	$> 90$ ถึง $\leq 110$	2.82 [0.14 – 5.31]	0.20 [0.00 – 2.52]
	$> 110$ ถึง $\leq 130$	2.64 [0.13 – 5.57]	0.17 [0.00 – 1.86]
	$> 130$	2.39 [0.10 – 4.92]	0.13 [0.00 – 2.43]

809 \*ขนาดยาลดลงเหลือ 30 มก. สำหรับคนที่มีน้ำหนักตัว  $\leq 60$  กก. หรือได้รับยาต้านปัจจัยไฟ-ไกลโคโปรตีนบางชนิดร่วมกัน

810 <sup>1</sup>ฤทธิ์ anti-Factor Xa หลังจากได้รับยาเทียบเท่ากับ  $C_{max}$  (เก็บตัวอย่างเลือดหลังการให้ยา ที่ 1-3 ชม. หลังให้ยาที่ดี

811 ออกซาเบน)

812 <sup>2</sup>ฤทธิ์ anti-Factor Xa ก่อนการให้ยาเทียบเท่ากับค่า  $C_{min}$

813 ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยาอีโดกซาแบนจะไม่จำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังเป็นประจำ แต่สามารถประมาณการผลการต้าน  
814 การแข็งตัวของเลือดได้จากการวิเคราะห์เชิงปริมาณของ anti-FXa ที่ได้รับการสอบเทียบแล้ว ซึ่งอาจมีประโยชน์ใน  
815 สถานการณ์พิเศษที่ความรู้เกี่ยวกับปริมาณยาอีโดกซาแบนในร่างกายอาจช่วยในการตัดสินใจทางคลินิก เช่น การ  
816 ได้รับยาเกินขนาด หรือการผ่าตัดภาวะฉุกเฉิน (ดูหัวข้อ 4.4 ด้วย)

817 การฟอกเลือด (haemodialysis) เป็นเวลา 4 ชม. ลดปริมาณยาอีโดกซาแบนทั้งหมดในร่างกายน้อยกว่า 9%

818 *ผู้ป่วยตับบกพร่อง*

819 ผู้ป่วยตับบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลางแสดงเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่สามารถเทียบเคียงได้กับ  
820 อาสาสมัครในกลุ่มควบคุม ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาอีโดกซาแบนในผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2)

821

822 *เพศ*

823 ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรการศึกษาระยะที่สามในผู้ป่วย NVAf (การศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48)  
824 เมื่อได้นำน้ำหนักตัวมาพิจารณาแล้ว พบว่าเพศไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาอีโดกซาแบน

825 *แหล่งกำเนิดชาติพันธุ์*

826 การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 พบว่าระดับยาสูงสุดและปริมาณยาทั้งหมด  
827 ของผู้ป่วยเอเชียสามารถเทียบเคียงกันได้กับผู้ป่วยนอกเอเชีย

828 *น้ำหนักร่างกาย*

829 ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของการศึกษา ENGAGE AF-TIMI 48 ในผู้ป่วย NVAf พบว่า ค่า  $C_{max}$  และ  
830 AUC ในผู้ป่วยที่มีค่ามัธยฐานน้ำหนักตัวน้อย (55 กก.) เพิ่มขึ้นประมาณ 40% และ 13% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับ  
831 ผู้ป่วยที่มีมัธยฐานน้ำหนักตัวมาก (84 กก.) ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่สาม (ในข้อบ่งใช้ NVAf และ VTE)  
832 ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว  $\leq 60$  กก. ต้องลดขนาดยาอีโดกซาแบนลง 50% และมีประสิทธิภาพที่คล้ายคลึง แต่มีภาวะ  
833 เลือดออกน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟาริน

834 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

835 ค่า PT, INR, aPTT and Anti-factor Xa มีสหสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับความเข้มข้นของยาอีโดกซาแบน

### 836 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยทางพรีคลินิก

837 ข้อมูลที่ได้ทำการศึกษาในมนุษย์ต่อไปนี้เป็น เภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษจากการได้รับยาซ้ำหลาย  
838 ครั้ง ความเป็นพิษต่อยีนส์ โอกาสเกิดมะเร็ง หรือความเป็นพิษเมื่อสัมผัสแสงแดด พบว่าไม่เกิดอันตรายอย่างจำเพาะใน  
839 มนุษย์

- 840 *ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์*
- 841 ยาอีดีอกซาแบนแสดงให้เห็นว่าการตกเลือดทางช่องคลอดเมื่อให้ยาขนาดสูงในหนู rat แต่ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์
- 842 ของหนู rat พ่อแม่
- 843 ไม่พบผลที่มีต่อการเจริญพันธุ์ในหนู rat เพศผู้หรือเพศเมีย
- 844 การศึกษาการสืบพันธุ์ในสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นอุบัติการณ์เกิดความแปรปรวนของถุงน้ำดีเพิ่มสูงขึ้นในกระต่ายเมื่อ
- 845 ให้ยาขนาด 200 มก./กก. ซึ่งมีค่าประมาณ 65 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ (maximum
- 846 recommended human dose, MRHD) คือ ขนาด 60 มก./วัน เมื่อคำนวณจากพื้นที่ผิวที่ร่างกายในหน่วย มก./ม<sup>2</sup>
- 847 เกิดการสูญเสียการตั้งครรภ์หลังการฝังตัวของตัวอ่อนแล้วเพิ่มขึ้นในหนู rat เมื่อให้ขนาดยา 300 มก./กก./วัน
- 848 (ประมาณ 49 เท่า ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) และในกระต่ายที่ขนาดยา 200 มก./กก./วัน (ประมาณ
- 849 65 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์) ตามลำดับ
- 850 ยาอีดีอกซาแบนถูกขับออกทางน้ำนมในหนู rat
- 851 **6. ลักษณะทางเภสัชกรรม**
- 852 **6.1 สารปรุงแต่ง**
- 853 เม็ดยา
- 854 Mannitol (E421)
- 855 Pregelatinised starch
- 856 Crospovidone (E1202)
- 857 Hydroxypropylcellulose (E463)
- 858 Magnesium stearate (E470b)
- 859 ฟิล์มเคลือบ
- 860 Hypromellose (E464)
- 861 Macrogol 8000
- 862 Titanium dioxide (E171)
- 863 Talc
- 864 Carnauba wax

- 865 ลิกเซียนา® 15 มก.  
866 Iron oxide yellow (E172)  
867 Iron oxide red (E172)  
868 ลิกเซียนา® 30 มก.  
869 Iron oxide red (E172)  
870 ลิกเซียนา® 60 มก.  
871 Iron oxide yellow (E172)
- 872 **6.2 ความไม่เข้ากันของยา**  
873 ไม่มีข้อมูล
- 874 **6.3 อายุผลิตภัณฑ์ยา**  
875 โปรตดูข้างกล่อง
- 876 **6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา**  
877 ผลิตภัณฑ์ยานี้ไม่จำเป็นต้องเก็บรักษาในสภาวะพิเศษ
- 878 **6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ**  
879 ลิกเซียนา® 15 มก.  
880 แผงบลิสเตอร์ (PVC/Aluminium) แผงละ 14 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 1 แผง  
881 ลิกเซียนา® 30มก. และ ลิกเซียนา® 60มก.  
882 แผงบลิสเตอร์ (PVC/Aluminium) แผงละ 14 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 2 แผง
- 883 **6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดยา**  
884 ควรกำจัดผลิตภัณฑ์ยาที่ยังไม่ได้ใช้หรือวัสดุของเสียตามข้อกำหนดภายในประเทศ
- 885 **7. ผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรและจัดจำหน่ายโดย**  
886 บริษัท ไดอิจิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด  
887 ชั้น 24 อาคารยูไนเต็ด เซ็นเตอร์  
888 323 ถนนสีลม แขวงสีลม เขตบางรัก กรุงเทพฯ 10500  
889 ประเทศไทย  
890 โทรศัพท์: +66 2631 2070-9 โทรสาร:+66 2236 2656

891 **8. เลขทะเบียนตำรับยา**

892 ลิกเซียนา® 15 มก.: 1C 15001/64(N)

893 ลิกเซียนา® 30 มก.: 1C 15002/64(N)

894 ลิกเซียนา® 60 มก.: 1C 15003/64(N)

895 **9. ผู้ผลิต**

896 Daiichi Sankyo Europe GmbH

897 Luitpoldstrasse 1

898 85276 Pfaffenhofen, Germany

899 **10. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา**

900 2 ธันวาคม 2559

901 **11. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

902 กันยายน 2566