LPD Title: Apixaban
LPD rev no.: 9.3
LPD Date: March 27, 2025
Country: Thailand
Reference CDS date: June 27, 2019

เอกสารกำกับยาภาษาไทย
(เหมือนกันทุกความแรง)

เอลลิควิส™
ELIQUIS™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

เอลลิควิส™ (ELIQUIS™)

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ELIQUIS สำหรับรับประทาน มีปริมาณ apixaban 2.5 มก. และ 5 มก. และตัวยาไม่สำคัญต่อไปนี้: anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate และ magnesium stearate สารเคลือบฟิล์มประกอบด้วย lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, และ yellow iron oxide (สำหรับยาเม็ดขนาด 2.5 มก.) หรือ red iron oxide (สำหรับยาเม็ดขนาด 5 มก.)

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

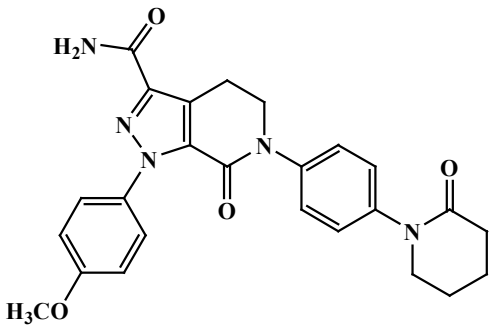
ยาเม็ดขนาด 2.5 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีเหลือง รูปกลม นูนทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีตัวเลข 893 และอีกด้านหนึ่งมีตัวเลข 2½

ยาเม็ดขนาด 5 มก.: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีชมพู รูปรี นูนทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีตัวเลข 894 และอีกด้านหนึ่งมีตัวเลข 5

4. เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

4.1 เภสัชพลศาสตร์

Apixaban เป็นยาที่ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือด Xa (FXa) อย่างเฉพาะเจาะจง มีชื่อทางเคมีคือ 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl) phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo [3,4-*c*] pyridine-3-carboxamide สูตรโมเลกุล คือ $C_{25}H_{25}N_5O_4$ ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 459.5 apixaban มีสูตรโครงสร้างดังรูปข้างล่าง:



Apixaban เป็นผงสีขาวจนถึงสีเหลืองอ่อน ไม่แตกตัวเป็นไอออนที่ค่า pH ภายในร่างกาย (1.2-6.8) ค่าการละลายน้ำมีค่าประมาณ 0.04 มก./มล. ตลอดช่วง pH ภายในร่างกาย

ผลทางเภสัชพลศาสตร์ของ apixaban เป็นผลมาจากกลไกการออกฤทธิ์ (การยับยั้ง FXa) จากผลการยับยั้ง FXa apixaban ทำให้ค่าที่บอกถึงการแข็งตัวของเลือด เช่น prothrombin time (PT), International Normalized Ratio (INR) และ activated partial thromboplastin time (aPTT) มีค่ายาวนานขึ้น ที่ขนาดยาที่คาดว่าให้ผลการรักษา พบว่าทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของค่าเหล่านี้ที่บอกถึงการแข็งตัวของเลือดและมีความผันแปรสูง จึงไม่แนะนำให้นำผลการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มาใช้ในการประเมินผลทางเภสัชพลศาสตร์ของ apixaban ในการวิเคราะห์การก่อตัวของ thrombin พบว่า apixaban ลดความเป็นไปได้ในการก่อตัวของ thrombin ภายในร่างกาย ซึ่งเป็นการวัดการก่อตัวของ thrombin ในพลาสมาของมนุษย์

ฤทธิ์ต้าน FXa (anti-FXa) ของ apixaban ยังสามารถเห็นได้จากฤทธิ์ที่ลดลงของเอนไซม์ FXa จากข้อมูลการวิเคราะห์โดยใช้ Rotachrom® Heparin chromogenic assay ในการศึกษาทางคลินิก ฤทธิ์ในการต้าน FXa มีความสัมพันธ์เป็นแบบเส้นตรงอย่างใกล้ชิดกับความเข้มข้นของ apixaban ในพลาสมา โดยมีฤทธิ์สูงสุด ณ เวลาที่ความเข้มข้นของ apixaban ในพลาสมาสูงสุด ช่วงขนาดยาที่ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ apixaban ในพลาสมาและฤทธิ์ต้าน FXa เป็นแบบเส้นตรงเป็นช่วงที่กว้าง วิธีการวิเคราะห์ดังกล่าว บอกถึงการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นของยาได้ชัดเจน และมีความผันแปรน้อยกว่าเมื่อเทียบกับค่าที่บอกถึงการแข็งตัวของเลือด

ตารางที่ 1 ด้านล่างแสดงปริมาณยาที่ร่างกายจะได้รับและฤทธิ์ต้าน Factor Xa ในแต่ละข้อบ่งใช้ที่คาดการณ์ไว้ ในผู้ป่วยที่รับประทาน apixaban สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) หลังจากได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม พบว่าระดับยาสูงสุดถึงต่ำสุดมีความแปรปรวนน้อยกว่า 1.6 เท่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจซึ่งรับประทาน apixaban เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย

พบว่าระดับยาสูงสุดถึงต่ำสุดมีความแปรปรวนน้อยกว่า 1.7 เท่า ส่วนผู้ป่วยที่รับประทาน apixaban เพื่อรักษาหรือป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) พบว่าระดับยาสูงสุดถึงต่ำสุดมีความแปรปรวนน้อยกว่า 2.2 เท่า

ตารางที่ 1: คาดการณ์ปริมาณยา Apixaban ในร่างกายที่ steady state (นาโนกรัม/มล.) และฤทธิ์ต้าน FXa (IU/มล.)

	Apix. Cmax	**Apix. Cmin**	**Apix. Anti-FXa activity Max**	**Apix. Anti-FXa activity Min**
	ค่ามัธยฐาน [เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5, 95]			
สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม				
2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: NVAF				
2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 มก. วันละ 2 ครั้ง	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
สำหรับรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)				
2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]
5 มก. วันละ 2 ครั้ง	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]
10 มก. วันละ 2 ครั้ง	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1.8, 9.1]	1.9 [0.65, 5.3]

* กลุ่มประชากรที่มีการปรับขนาดยาโดยอิงตามเกณฑ์การลดขนาดยา 2 ใน 3 ในการศึกษา ARISTOTLE

ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยา apixaban ไม่มีความจำเป็นต้องเฝ้าระวังปริมาณยาที่ได้รับเป็นประจำ แต่การวิเคราะห์ฤทธิ์ต้าน FXa ในเชิงปริมาณแบบสอบเทียบ อาจมีประโยชน์ในกรณีที่ข้อมูลปริมาณยา apixaban อาจช่วยในการตัดสินใจทางคลินิก

4.2 กลไกการออกฤทธิ์

Apixaban เป็นยาที่มีฤทธิ์สูงที่ให้โดยการรับประทาน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FXa ที่ตำแหน่งออกฤทธิโดยตรง มีความเฉพาะเจาะจงสูง และเป็นแบบผันกลับได้ ฤทธิ์ในการต้านการเกิดลิ่มเลือด

(antithrombotic activity) ของ apixaban ไม่จำเป็นต้องอาศัย antithrombin III apixaban ยับยั้ง FXa ทั้งที่อยู่ในรูปอิสระและที่จับกับก้อนเลือดแล้ว และยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ prothrombinase apixaban ไม่มีผลโดยตรงต่อการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด แต่จะยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดที่เหนี่ยวนำโดย thrombin ทางอ้อม apixaban ป้องกันการก่อตัวของ thrombin และการเกิดของ thrombus โดยการยับยั้ง FXa จากการศึกษายา apixaban ในสัตว์ทดลองก่อนการวิจัยทางคลินิก แสดงให้เห็นประสิทธิผลการต้านการเกิดลิ่มเลือด โดยป้องกันการเกิดลิ่มเลือดที่หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำในขนาดยาที่ยังคงรักษาระบบการห้ามเลือด (hemostasis) ไว้

4.3 เภสัชจลนศาสตร์

4.3.1 การดูดซึม

ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ apixaban ที่ขนาดยาไม่เกิน 10 มก. มีค่าประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ apixaban ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว โดยพบความเข้มข้นของยาสูงสุด (C_{max}) ภายหลังจากรับประทานยาไปแล้ว 3-4 ชั่วโมง การรับประทานร่วมกับอาหารไม่มีผลต่อ AUC หรือ C_{max} ของ apixaban ที่ขนาดยา 10 มก. apixaban สามารถรับประทานพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ เภสัชจลนศาสตร์ของ apixaban มีลักษณะเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนในขนาดยาที่ให้โดยการรับประทานไม่เกิน 10 มก. ที่ขนาดยาเท่ากับหรือมากกว่า 25 มก. พบว่า apixaban มีการดูดซึมที่ถูกจำกัดโดยการละลายจึงมีค่าชีวประสิทธิผลลดลง ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ เมื่อได้รับยา apixaban มีการผันแปรที่ต่ำจนถึงปานกลางซึ่งเป็นผลมาจากความผันแปรภายในบุคคลเดียวกันและระหว่างบุคคลโดยมีค่าสัมประสิทธิ์ความผันแปร (CV) ประมาณ 20 เปอร์เซ็นต์และ 30 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

หลังจากให้ apixaban 10 มก. โดยการรับประทาน ในรูปของยาเม็ด 5 มก. บดละเอียด จำนวน 2 เม็ด ซึ่งเตรียมเป็นสารแขวนตะกอนในน้ำ 30 มล. พบว่าปริมาณยาที่ร่างกายได้รับนั้นเทียบเท่ากับการรับประทานยาเม็ด 5 มก. ทั้งเม็ด จำนวน 2 เม็ด เมื่อรับประทาน apixaban 10 มก. ในรูปของยาเม็ด 5 มก. บดละเอียด จำนวน 2 เม็ด ซึ่งผสมกับซอสแอปเปิ้ล 30 กรัม พบว่าค่า C_{max} และ AUC ลดลง 21 เปอร์เซ็นต์และ 16 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการให้ยาเม็ด 5 มก. ทั้งเม็ด จำนวน 2 เม็ด

หลังจากให้ยาเม็ด apixaban ขนาด 5 มก. บดละเอียด จำนวน 1 เม็ด ซึ่งเตรียมเป็นสารแขวนตะกอนใน D5W 60 มล. และให้ยาทางสายจากจมูกถึงกระเพาะอาหาร (nasogastric tube) พบว่าปริมาณยาที่ร่างกายได้รับใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีที่ได้รับยาเม็ด apixaban ในขนาด 5 มก. โดยการรับประทานครั้งเดียว

4.3.2 การกระจายตัว

การจับตัวกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์มีค่าประมาณ 87 เปอร์เซ็นต์ ปริมาตรการกระจายตัวของยาที่สภาวะคงที่ (V_{ss}) มีค่าประมาณ 21 ลิตร

4.3.3 เมตาบอลิซึมและการกำจัดยา

การกำจัดยา apixaban ออกจากร่างกายมีหลายทาง ประมาณ 25 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์จะพบในรูปของเมตาบอไลท์ โดยจะพบในอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ การขับยา apixaban ออกทางไตคิดเป็นประมาณ 27 เปอร์เซ็นต์ของการกำจัดทั้งหมด นอกจากนี้ ยังพบการขับยาผ่านทางน้ำดีและทางลำไส้โดยตรงในการศึกษาทางคลินิกและก่อนการศึกษาทางคลินิก ตามลำดับ

Apixaban มีค่าการกำจัดยาทั้งหมดประมาณ 3.3 ลิตรต่อชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย (biotransformation) ส่วนใหญ่เกิดจากกระบวนการ O-demethylation และ hydroxylation ที่ตำแหน่ง 3-oxopiperidinyl apixaban ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP3A4/5 เป็นหลัก ในขณะที่ส่วนน้อยของยาจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 และ 2J2 apixaban ที่พบในพลาสมาของมนุษย์ ส่วนใหญ่อยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง และไม่พบเมตาบอไลท์ที่มีฤทธิ์ในพลาสมา apixaban เป็นซับสเตรท (substrate) ของโปรตีนที่ใช้ในการขนส่ง (transport proteins), P-gp และ breast cancer resistance protein (BCRP)

4.3.4 ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

การทำงานของไตที่บกพร่องไม่มีผลต่อความเข้มข้นสูงสุดของยา apixaban การเพิ่มขึ้นของปริมาณยา apixaban สัมพันธ์กับภาวะการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งประเมินได้โดยการวัดค่า creatinine clearance พบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อย (ค่า creatinine clearance 51-80 มล.ต่อนาที) ปานกลาง (ค่า creatinine clearance 30-50 มล. ต่อนาที) และรุนแรง (ค่า creatinine clearance 15-29 มล.ต่อนาที) ความเข้มข้นของยา apixaban ในพลาสมา (AUC) เพิ่มขึ้น 16, 29 และ 44 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ที่มีค่า creatinine clearance ปกติ การทำงานของไตที่บกพร่องไม่มีผลชัดเจนต่อความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา apixaban ในพลาสมาและฤทธิ์ต้าน FXa ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรง ยกเว้นตามที่ระบุในหัวข้อ 6.1.2

ในอาสาสมัครที่มีภาวะไตวายระยะสุดท้าย เมื่อรับประทานยา apixaban 5 มก. ครั้งเดียวหลังจากฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ค่า AUC ของ apixaban เพิ่มขึ้น 36 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับที่พบในอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตปกติ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน

ยา apixaban 5 มก. ครั้งเดียว ทำให้ค่า AUC ลดลง 14 เปอร์เซ็นต์ ในอาสาสมัครที่มีภาวะไตวายระยะสุดท้าย ซึ่งสอดคล้องกับค่า dialysis clearance ของยา apixaban ซึ่งมีค่า 18 มล.ต่อนาที

4.3.5 ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับรุนแรงหรือในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคที่เกี่ยวกับตับ ท่อน้ำดีและถุงน้ำดี (active hepatobiliary disease) ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (ดูหัวข้อ 9.4)

ในการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบอาสาสมัครที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยและปานกลาง (แบ่งกลุ่มเป็น Child Pugh A และ B ตามลำดับ) กับอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงที่เป็นกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา apixaban ในขนาด 5 มก. ในกลุ่มที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ต้าน FXa และค่า INR ระหว่างอาสาสมัครที่ภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยจนถึงปานกลางกับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่ามีค่าใกล้เคียงกัน จึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยหรือปานกลาง แต่อย่างไรก็ตาม ด้วยจำนวนของอาสาสมัครในการศึกษามีจำกัด จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ยา ELIQUIS ในกลุ่มประชากรเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 6.3 และ 9.4)

4.3.6 ผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) จะมีความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า โดยมีค่า AUC เฉลี่ยสูงกว่าประมาณ 32 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีความจำเป็นในการปรับขนาดยา ยกเว้นตามที่ระบุในหัวข้อ 6.1.2

4.3.7 เพศ

ในผู้หญิง ปริมาณยา apixaban ที่เข้าสู่ร่างกายสูงกว่าในผู้ชายประมาณ 18 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีความจำเป็นในการปรับขนาดยา

4.3.8 เผ่าพันธุ์และเชื้อชาติ

ผลการศึกษาในระยะที่ 1 แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เห็นได้ชัดระหว่างอาสาสมัครผิวขาว/ชาวคอเคเซียน เอเชีย และผิวดำ/ชาวอเมริกันผิวดำเชื้อสายแอฟริกัน สิ่งที่พบจากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์กลุ่มประชากรในผู้ป่วยซึ่งได้รับยา apixaban โดยทั่วไปให้ผลเช่นเดียวกับผลจากการศึกษาในระยะที่ 1 ไม่มีความจำเป็นในการปรับขนาดยา

4.3.9 น้ำหนักตัว

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณยา apixaban ที่เข้าสู่ร่างกายในอาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัว 65-85 กก. พบว่าอาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 120 กก. จะพบปริมาณยาที่ต่ำกว่าประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ และอาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กก. จะพบปริมาณยาที่สูงกว่าประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ ไม่มีความจำเป็นในการปรับขนาดยา ยกเว้นตามที่ระบุในหัวข้อ 6.1.2

4.3.10 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

มีการประเมินความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD) ระหว่างความเข้มข้นของยา apixaban ในพลาสมาและจุดยุติ (endpoint) ทางเภสัชพลศาสตร์ทั้งหลาย (คือ ฤทธิ์ต้าน FXa, INR, PT, aPTT) ภายหลังจากได้รับยาในขนาดยาช่วงกว้าง (0.5-50 มก.) พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา apixaban ในพลาสมากับฤทธิ์ต้าน FXa อธิบายได้ดีที่สุดด้วยรูปแบบเส้นตรง ความสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา apixaban ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 หรือ 3 เป็นไปในลักษณะเดียวกับที่พบในอาสาสมัครสุขภาพดี

4.4 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

4.4.1 การป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

การศึกษาทางคลินิกของยา apixaban ได้รับการออกแบบเพื่อที่จะแสดงให้เห็นประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา apixaban ในการป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (VTE) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีความหลากหลายซึ่งได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือหัวเข่าเทียม ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 8,464 ราย ได้รับการสุ่มเข้าสู่การศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาแบบปกปิดทั้งสองด้าน ที่ทำพร้อมกันในหลายประเทศ โดยทำการเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยา apixaban 2.5 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือยา enoxaparin 40 มก. วันละครั้ง จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมีผู้ป่วยจำนวน 1,262 ราย มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ผู้ป่วย 1,004 ราย มีน้ำหนักตัวน้อย (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก.) ผู้ป่วยจำนวน 1,495 ราย มีดัชนีมวลกาย (BMI) เท่ากับหรือมากกว่า 33 กก. ต่อตารางเมตร และผู้ป่วยจำนวน 437 รายมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรงหรือปานกลาง การศึกษา ADVANCE-3 ได้คัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 5,407 รายที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมเข้าร่วมการศึกษา และการศึกษา ADVANCE-2 ได้คัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 3,057 รายที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนหัวเข่าเทียมเข้าร่วมการศึกษา อาสาสมัครแต่ละรายได้รับยา apixaban 2.5 มก. โดยรับประทาน วันละ 2 ครั้ง หรือได้รับ enoxaparin 40 มก. โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง ผู้ป่วยได้รับยา apixaban ครั้งแรกภายหลังจากการผ่าตัดไปแล้ว 12-24 ชั่วโมง ในขณะที่ enoxaparin เริ่มให้ก่อนผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัดเป็นเวลา 9-15 ชั่วโมง ในการศึกษา ADVANCE-3 ผู้ป่วยได้รับยา apixaban หรือ enoxaparin เป็นระยะเวลา 32-38 วัน ส่วนการศึกษา

ADVANCE-2 ผู้ป่วยได้รับยาเป็นระยะเวลา 10-14 วัน

จากการศึกษาพบว่า apixaban แสดงผลที่เหนือกว่า enoxaparin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดจุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ซึ่งได้แก่ การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำทั้งหมด และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และเหนือกว่าในการลดจุดยุติที่ใช้ประเมินภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ซึ่งได้แก่ การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกช่วงบน (proximal DVT) ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่สัมพันธ์กับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ผลที่เหนือกว่านี้พบทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมและหัวเข่าเทียม (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ผลการศึกษาประสิทธิผลของยาจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่สำคัญ

การศึกษา	ADVANCE-3 (ข้อสะโพก)			ADVANCE-2 (ข้อเข่า)		
การรักษาที่ใช้ในการศึกษา	Apixaban	Enoxaparin	p-value	Apixaban	Enoxaparin	p-value
ขนาดยา	2.5 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง	40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง		2.5 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง	40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง	
ระยะเวลาในการรักษา	35 ± 3 วัน	35 ± 3 วัน		12 ± 2 วัน	12 ± 2 วัน	
การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำทั้งหมด/การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ						
จำนวนเหตุการณ์/จำนวนผู้ป่วย	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
อัตราการเกิดเหตุการณ์	1.39%	3.86%	<0.0001	15.06%	24.37%	<0.0001
ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ 95% CI	0.36 (0.22, 0.54)			0.62 (0.51, 0.74)		
Major VTE						
จำนวนเหตุการณ์/จำนวนผู้ป่วย	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
อัตราการเกิดเหตุการณ์	0.45%	1.14%	0.0107	1.09%	2.17%	0.0373
ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์	0.40			0.50		

การศึกษา	ADVANCE-3 (ข้อสะโพก)			ADVANCE-2 (ข้อเข่า)		
95% CI	(0.15, 0.80)			(0.26, 0.97)		

จากตัววัดผลที่ใช้ประเมินความปลอดภัยสำหรับภาวะเลือดออกที่รุนแรง ซึ่งได้แก่ ผลรวมของภาวะเลือดออกที่รุนแรงและที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (Clinically relevant non-major (CRNM)) ภาวะเลือดออกทั้งหมดแสดงให้เห็นว่ามีอัตราการเกิดที่ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา apixaban 2.5 มก. เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา enoxaparin 40 มก. (ดูตารางที่ 3) เกณฑ์การเกิดภาวะเลือดออกทั้งหมดได้รวมถึงภาวะเลือดออกที่ตำแหน่งของการผ่าตัดไว้ด้วย

ในการศึกษาระยะที่ 3 ทั้งสองการศึกษานั้น มีการประเมินภาวะเลือดออกเริ่มต้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาขนาดแรก ไม่ว่าจะเป็นยา enoxaparin หรือการให้ยาหลอกในรูปแบบยาฉีด โดยให้ก่อนทำการผ่าตัดเป็นเวลา 9-15 ชั่วโมง ภาวะเลือดออกในระหว่างการรักษาจะรวมถึงภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นก่อนได้รับยา apixaban ขนาดแรกซึ่งผู้ป่วยได้รับยาหลังจากการผ่าตัดไปแล้ว 12-24 ชั่วโมง ภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นในช่วงหลังการผ่าตัดจะรวมเฉพาะภาวะเลือดออกที่เกิดหลังจากได้รับยาขนาดแรกหลังการผ่าตัด การเกิดภาวะเลือดออกจำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่งของภาวะเลือดออกที่รุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา apixaban ที่เกิดขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา apixaban ขนาดแรก ตารางที่ 3 แสดงถึงผลการเกิดภาวะเลือดออกในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาและในช่วงการรักษาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด

ตารางที่ 3: **ผลการเกิดภาวะเลือดออกจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ที่สำคัญ***

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2.5 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง 35 ± 3 วัน	Enoxaparin 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง 35 ± 3 วัน	Apixaban 2.5 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง 12 ± 2 วัน	Enoxaparin 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง 12 ± 2 วัน
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
ช่วงที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา				
ภาวะเลือดออกรุนแรง	22 (0.8%)	18 (0.7%)	9 (0.6%)	14 (0.9%)
เสียชีวิตจากภาวะเลือดออก	0	0	0	0
ภาวะเลือดออกรุนแรง + ไม่รุนแรงแต่มี	129 (4.8%)	134 (5.0%)	53 (3.5%)	72 (4.8%)

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2.5 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง 35 ± 3 วัน	Enoxaparin 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง 35 ± 3 วัน	Apixaban 2.5 มก. รับประทาน วันละ 2 ครั้ง 12 ± 2 วัน	Enoxaparin 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง 12 ± 2 วัน
ความสำคัญทางคลินิก (CRNM)				
ทั้งหมด	313 (11.7%)	334 (12.6%)	104 (6.9%)	126 (8.4%)
ช่วงการรักษาหลังการผ่าตัด				
ภาวะเลือดออกรุนแรง	9 (0.3%)	11 (0.4%)	4 (0.3%)	9 (0.6%)
เสียชีวิตจากภาวะเลือดออก	0	0	0	0
ภาวะเลือดออกรุนแรง + ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM)	96 (3.6%)	115 (4.3%)	41 (2.7%)	56 (3.7%)
ทั้งหมด	261 (9.8%)	293 (11.0%)	89 (5.9%)	103 (6.8%)

* เกณฑ์ประเมินภาวะเลือดออกทั้งหมดรวมภาวะเลือดออกที่ตำแหน่งของการผ่าตัด

4.4.2 การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

การศึกษาทางคลินิกที่ได้รับการออกแบบเพื่อแสดงให้เห็นประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา apixaban ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกายในผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาต้านวิตามิน เค (ARISTOTLE) และผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาต้านวิตามิน เค (AVERROES) การศึกษาทั้งสองเป็นการศึกษาที่มีการควบคุม (เปรียบเทียบกับ warfarin ใน ARISTOTLE และเปรียบเทียบกับ ASA ใน AVERROES) แบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านแบบคู่ขนาน โดยทำการศึกษาในหลายประเทศ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation (AF) หรือ atrial flutter (AFI) ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular) ซึ่งเป็นต่อเนื่อง เป็นๆ หายๆ หรือเป็นถาวร และมีปัจจัยเสี่ยงหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งปัจจัยต่อไปนี้ร่วมด้วย

- เคยมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง หรือมีภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) มาก่อน (รวมทั้งเคยมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกายมาก่อนในการศึกษา ARISTOTLE)

- อายุเท่ากับหรือมากกว่า 75 ปี
- ความดันโลหิตสูงที่ต้องการการรักษา
- เบาหวาน
- หัวใจล้มเหลวในระดับที่เท่ากับหรือมากกว่า New York Heart Association Class 2
- ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลงเมื่อหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัว (decreased left ventricular ejection fraction (LVEF))
- มีประวัติโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (เฉพาะการศึกษา AVERROES)

ตารางที่ 4: ลักษณะทางประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก

	ARISTOTLE	AVERROES
จำนวนตัวอย่าง	18201	5598
อายุเฉลี่ย	69.1	69.9
เท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี	69.9%	69.3%
เท่ากับหรือมากกว่า 75 ปี	31.2%	33.8%
เพศ		
ชาย	64.7%	58.5%
หญิง	35.3%	41.5%
เชื้อชาติ		
ผิวขาว/ชาวคอเคเซียน	82.6%	78.6%
เอเชีย	14.5%	19.4%
ผิวดำ/ชาวอเมริกันผิวดำเชื้อสายแอฟริกัน	1.2%	0.6%
เคยมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง หรือ ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว	18.6%	13.6%
ความดันโลหิตสูง	87.4%	86.4%
เบาหวาน	25.0%	19.6%
หัวใจล้มเหลว	(หรือ LVEF ≤40%)	(หรือ LVEF ≤35%)
	35.4%	33.7%
ค่าเฉลี่ยคะแนน $CHADS_2$	2.1	2.0
$CHADS_2$ ≤1	34.0%	38.3%
$CHADS_2$=2	35.8%	35.2%
$CHADS_2$ ≥3	30.2%	26.5%

การศึกษา ARISTOTLE: ทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาด้วย apixaban 5 มก. โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง (หรือ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยบางคน, 4.7%) หรือ warfarin (INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0) ค่ามัธยฐานในการติดตามคือ 89.86 สัปดาห์ สำหรับ apixaban และ 87.79 สัปดาห์ สำหรับ warfarin โดย apixaban ขนาด 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง จะให้กับผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ลักษณะคือ อายุเท่ากับหรือมากกว่า 80 ปี, น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. หรือ ระดับ creatinine ในเลือดเท่ากับหรือมากกว่า 1.5 มก./ดล. (133 ไมโครโมล/ล.) 43% ของผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาต้านวิตามิน เค มาก่อน โดยกำหนดจากการที่ไม่เคยได้รับมาก่อน หรือเคยได้รับการรักษาด้วย warfarin หรือยาต้านวิตามิน เค อื่นๆ ติดต่อกันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน พบโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีในผู้ป่วยจำนวน 33.2%

ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับ warfarin ค่ามัธยฐานของเวลาที่อยู่ในช่วงการรักษา (INR 2-3) คือ 66%

เป้าหมายหลักของการศึกษาคือ เพื่อบ่งชี้ว่าการให้ apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง (หรือ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยบางคน) ไม่ด้อยกว่า warfarin สำหรับการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง (สมองขาดเลือด เลือดออกในสมอง หรือ ไม่ระบุ) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย การประเมินความเหนือกว่าของ apixaban เมื่อเทียบกับ warfarin ถูกกำหนดไว้ก่อนสำหรับจุดยุติปฐมภูมิที่ใช้ประเมิน (primary endpoint) และการเสียชีวิตเนื่องจากสาเหตุต่างๆ

ผลลัพธ์หลักของการศึกษาได้ถูกกำหนดไว้ก่อนและมีการทดสอบอย่างเป็นลำดับขั้นเพื่อป้องกันการเกิดความผิดพลาดประเภทที่ 1 ทำการทดสอบ apixaban เปรียบเทียบกับ warfarin เพื่อดูว่า: (1) ไม่ด้อยกว่า, (2) แสดงผลที่เหนือกว่า เมื่อพิจารณาจากจุดยุติโดยรวมที่ใช้ประเมิน (composite endpoint) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย, (3) แสดงผลที่เหนือกว่าเมื่อพิจารณาจากภาวะเลือดออกที่รุนแรง และ (4) แสดงผลที่เหนือกว่าเมื่อพิจารณาถึงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

จากการศึกษา apixaban แสดงผลที่เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับจุดยุติปฐมภูมิที่ใช้ประเมินการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง (เลือดออกในสมองจากเส้นเลือดสมองแตก หรือสมองขาดเลือด) และลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย (ดูตารางที่ 5 และ รูปที่ 1) และยังเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (ดูตารางที่ 5) พบตัวเลขที่ลดลงสำหรับการเสียชีวิตทั้งที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด

Apixaban ลดอุบัติการณ์ของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองเมื่อเปรียบเทียบกับ warfarin ในแต่ละระดับความรุนแรงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองที่รุนแรงน้อย (Rankin score 0 ถึง 2, HR=0.89 [ระดับความเชื่อมั่น=0.64, 1.26]) และการเสียชีวิตที่มี

ความสำคัญทางคลินิก หรือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองที่ทำให้พิการ (Rankin score 3 ถึง 6, HR=0.71 [ระดับความเชื่อมั่น=0.54, 0.94]) พบการลดอุบัติการณ์ของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย ไม่ว่าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองซึ่งแบ่งประเภทตามคะแนน $CHADS_2$ เมื่อเข้าสู่การศึกษาอยู่ในระดับใด

ตารางที่ 5: ผลลัพธ์ปฐมภูมิเกี่ยวกับประสิทธิผลในผู้ป่วย atrial fibrillation จากการศึกษา ARISTOTLE

	Apixaban N=9120 n (%/ปี)	**Warfarin N=9081 n (%/ปี)**	**Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)**	**P-Value**
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองหรือหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย*	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0114
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง				
สมองขาดเลือดหรือไม่ทราบสาเหตุ	162 (0.97)	175 (1.05)	0.92 (0.74, 1.13)	
เลือดออกในสมอง	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ*†	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80, 1.00)	0.0465

* ประเมินโดยวิธี sequential testing strategy สำหรับการศึกษาที่ออกแบบเพื่อดูความเหนือกว่า เพื่อควบคุมความผิดพลาดประเภทที่ 1 ทั้งหมด

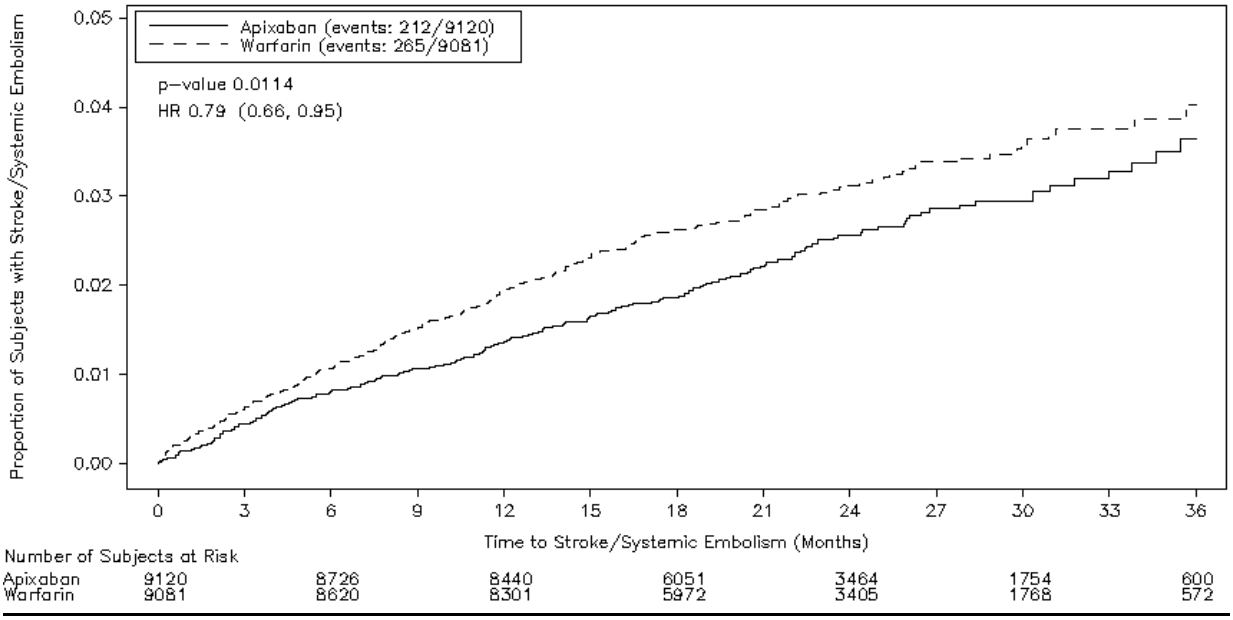
† จุดยุติทุติยภูมิที่ใช้ประเมิน

เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับจุดยุติที่ใช้ในการประเมินแต่ละอย่างจะถูกนับเพียงครั้งเดียวต่ออาสาสมัคร 1 ราย แต่อาสาสมัครทุกรายอาจเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติหลายอย่างที่ใช้ในการประเมิน

อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) มีค่าใกล้เคียงกัน

ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ apixaban และ warfarin ในการรักษา (0.53%/ปี และ 0.61%/ปี ตามลำดับ)

รูปที่ 1: Kaplan-Meier Curve แสดงค่าประมาณเวลาที่เริ่มเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง หรือหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกายครั้งแรกในการศึกษา ARISTOTLE



หลังการศึกษาได้มีการเรียงลำดับศูนย์การศึกษาตามเปอร์เซ็นต์ของเวลาที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin อยู่ในช่วงของการรักษา (INR 2-3) การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง/หลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย ภาวะเลือดออกที่รุนแรง และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ที่พบในศูนย์การศึกษาที่มีค่า INR สูงหรือต่ำกว่าค่ามัธยฐานแสดงในตารางที่ 6 ประโยชน์ของ apixaban เมื่อเทียบกับ warfarin ในผู้ป่วยจากศูนย์การศึกษาที่มีการควบคุมค่า INR สูงหรือต่ำกว่าค่ามัธยฐาน มีความสอดคล้องกัน

ตารางที่ 6: ศูนย์การศึกษาที่มีการควบคุม INR จากการศึกษา ARISTOTLE

	ศูนย์การศึกษาที่มีค่า INR ต่ำกว่า มัธยฐาน 66% Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)	ศูนย์การศึกษาที่มีค่า INR สูงกว่า มัธยฐาน 66% Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง/ หลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย	0.78 (0.62, 0.98)	0.81 (0.61, 1.08)

	ศูนย์การศึกษาที่มีค่า INR ต่ำกว่ามัธยฐาน 66% Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)	ศูนย์การศึกษาที่มีค่า INR สูงกว่ามัธยฐาน 66% Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)
ภาวะเลือดออกที่รุนแรง	0.56 (0.45, 0.70)	0.82 (0.68, 1.00)
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	0.86 (0.74, 1.00)	0.93 (0.79, 1.10)

การศึกษา AVERROES: สุ่มเลือกผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาด้วย apixaban 5 มก. โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง (หรือ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยบางคน, 6.4%) หรือ ASA 81 ถึง 324 มก. วันละ 1 ครั้ง การเลือกขนาดยา ASA ที่ให้แก่ผู้ป่วย 81, 162, 243, 324 มก. ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์ผู้ทำการศึกษา โดยในขณะทำการสุ่ม 90.5% ของผู้ป่วยได้รับยาขนาด 81 มก. (64.3%) หรือ 162 มก. (26.2%)

ในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยาต้านวิตามิน เค แต่หยุดการรักษาก่อนเข้าสู่การศึกษาวิจัย 40% เหตุผลที่การรักษาด้วยยาต้านวิตามิน เค ไม่เหมาะสมในการศึกษา AVERROES ได้แก่ ไม่สามารถไปถึงค่า INR ที่ต้องการ (42.6%), ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาด้วยยาต้านวิตามิน เค (37.4%), คะแนน $CHADS_2$ = 1 และแพทย์ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านวิตามิน เค (21.3%), ผู้ป่วยไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้ยาต้านวิตามิน เค (15.0%) และ ลำบาก/คาดว่ามีความลำบากในการติดต่อผู้ป่วยกรณีที่ต้องมีการปรับขนาดยาอย่างเร่งด่วน (11.7%)

เป้าหมายปฐมภูมิของการศึกษาคือ เพื่อบ่งชี้ว่าการให้ apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง (หรือ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้งในผู้ป่วยบางคน) เหนือกว่า ASA (81-324 มก. วันละครั้ง) สำหรับการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง หรือหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย การประเมินความเหนือกว่าของ apixaban เมื่อเทียบกับ ASA ถูกกำหนดไว้ก่อนสำหรับอาการของหลอดเลือดที่สำคัญ (ผลลัพธ์รวมของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหัวใจขาดเลือด หรือการเสียชีวิตจากระบบหลอดเลือด) และจากการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

การศึกษา AVERROES ยุติลงก่อนเวลาที่กำหนดตามคำแนะนำของคณะกรรมการอิสระตรวจสอบข้อมูลของการศึกษา ซึ่งพบว่าผลการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า apixaban สามารถลดการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และมีข้อมูลความปลอดภัยที่ยอมรับได้

จากการศึกษา apixaban แสดงผลที่เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับจุดยุติปฐมภูมิที่ใช้ประเมินการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง (เลือดออกในสมอง หรือ สมองขาดเลือด) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย (ดูตารางที่ 7 และ รูปที่ 2) และพบว่าจุดยุติทุติยภูมิที่ใช้ประเมินภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหัวใจขาดเลือด หรือการเสียชีวิตจากระบบหลอดเลือด ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (ดูตารางที่ 7)

Apixaban ลดอุบัติการณ์ของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองเมื่อเปรียบเทียบกับ ASA ในแต่ละระดับความรุนแรงของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง (modified Rankin score 0 ถึง 2, HR=0.51 [ระดับความเชื่อมั่น=0.29, 0.91]; modified Rankin score 3 ถึง 6, HR=0.43 [ระดับความเชื่อมั่น=0.28, 0.65]) พบการลดอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง โดยไม่คำนึงถึงความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองตอนเริ่มการศึกษา ซึ่งแบ่งประเภทตามคะแนน $CHADS_2$

Apixaban ยังช่วยลดอุบัติการณ์ของการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับ ASA (HR=0.79, ระดับความเชื่อมั่น=0.69, 0.91)

ตารางที่ 7: ผลลัพธ์หลักเกี่ยวกับประสิทธิผลในผู้ป่วย Atrial Fibrillation จากการศึกษา AVERROES

	Apixaban N=2807 n (%/ปี)	**ASA N=2791 n (%/ปี)**	**Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)**	**P-Value**
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองหรือหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย*	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง				
สมองขาดเลือดหรือไม่ระบุ	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	
เลือดออกในสมอง	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	

ตารางที่ 7: ผลลัพธ์หลักเกี่ยวกับประสิทธิผลในผู้ป่วย Atrial Fibrillation จากการศึกษา AVERROES

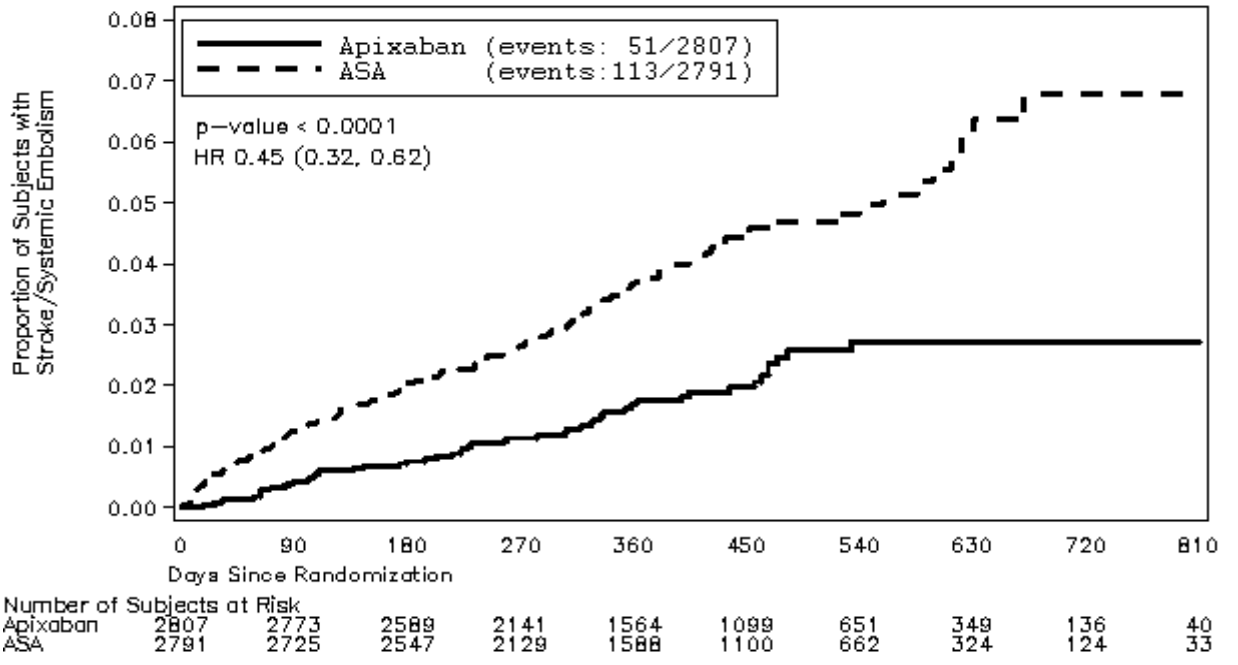
	Apixaban N=2807 n (%/ปี)	**ASA N=2791 n (%/ปี)**	**Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)**	**P-Value**
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองหรือหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย, กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหัวใจขาดเลือด หรือการเสียชีวิตจากระบบหลอดเลือด*†	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003
กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหัวใจขาดเลือด	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
การเสียชีวิตจากระบบหลอดเลือด	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ*†	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

* ประเมินโดยวิธี sequential testing strategy ที่ออกแบบเพื่อควบคุมความผิดพลาดประเภทที่ 1 ทั้งหมด

† จุดยุติทุติยภูมิที่ใช้ประเมิน

เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับจุดยุติที่ใช้ในการประเมินแต่ละอย่างจะถูกนับเพียงครั้งเดียวต่ออาสาสมัคร 1 ราย แต่อาสาสมัครทุกรายอาจเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติหลายอย่างที่ใช้ในการประเมิน

รูปที่ 2: Kaplan-Meier Curve แสดงค่าประมาณเวลาที่เริ่มเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง หรือหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกายครั้งแรก จากการศึกษา AVERROES



ภาวะเลือดออกในผู้ป่วย atrial fibrillation

ในการศึกษา ARISTOTLE และ AVERROES จุดยุติปฐมภูมิที่ใช้ประเมินด้านความปลอดภัยคือ ภาวะเลือดออกที่รุนแรง ซึ่งหมายถึงภาวะเลือดออกแบบเฉียบพลันที่มีความชัดเจนทางคลินิกที่เกิดร่วมกับสิ่งต่อไปนี้ 1 อย่างหรือมากกว่า: ฮีโมโกลบินลดลง 2 ก./ดล.หรือมากกว่า; ได้รับเม็ดเลือดแดง 2 ถุง หรือมากกว่า; ภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นที่ตำแหน่งสำคัญอย่างน้อย 1 ตำแหน่งต่อไปนี้ ในกะโหลกศีรษะ ในไขสันหลัง ในลูกตา (ภายในส่วนของวุ้นตา (corpus of the eye) ดังนั้นภาวะเลือดออกที่เยื่อตาขาวไม่จัดเป็นภาวะเลือดออกในลูกตา) ในเยื่อหุ้มหัวใจ ในข้อต่อ ในกล้ามเนื้อร่วมกับ compartment syndrome หลังเยื่อบุช่องท้อง; ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะนั้นรวมถึงภาวะเลือดออกในสมอง (รวมทั้งภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดในสมองแตก) ใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง และ ใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นนอก

ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM) หมายถึงภาวะเลือดออกทางคลินิกที่ชัดเจนแบบเฉียบพลันที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดของภาวะเลือดออกที่รุนแรง และตรงตามข้อกำหนดต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ: ภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล; ภาวะเลือดออกที่แพทย์แนะนำให้ใช้ยาหรือการผ่าตัดในการรักษา; มีการเปลี่ยนยาต้านการเกิดลิ่มเลือด (ยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือ ยาต้านเกล็ดเลือด) ในการรักษา

การศึกษา ARISTOTLE: พบความเหนือกว่าทางสถิติในการลดอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามข้อกำหนดของ ISTH ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย apixaban และ warfarin (ดูตารางที่ 8) และพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกที่รุนแรง และที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM) ตามข้อกำหนดของ ISTH และภาวะเลือดออกทั้งหมดลดลงอย่างชัดเจน

ตารางที่ 8: อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกในผู้ป่วย Atrial Fibrillation จากการศึกษา ARISTOTLE

	Apixaban N=9088 n (%/ปี)	**Warfarin N=9052 n (%/ปี)**	**Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)**	**p-value**
รุนแรง*	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	<0.0001
เสียชีวิต	10 (0.06)	37 (0.24)		
ในกะโหลกศีรษะ	52 (0.33)	122 (0.80)		
รุนแรง+CRNM	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	<0.0001
รวม	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	<0.0001

* ประเมินโดยวิธี sequential testing strategy สำหรับการศึกษาที่ออกแบบเพื่อดูความเหนือกว่า เพื่อควบคุมความผิดพลาดประเภทที่ 1 ทั้งหมด
เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับจุดยุติที่ใช้ในการประเมินแต่ละอย่างจะถูกนับเพียงครั้งเดียวต่ออาสาสมัคร 1 ราย แต่อาสาสมัครทุกรายอาจเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติหลายอย่างที่ใช้ในการประเมิน

ในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะลดลงมากกว่า 50% ภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามข้อกำหนดของ GUSTO และTIMI ลดลงมากกว่า 40% และ ภาวะเลือดออกที่เป็นอันตรายถึงชีวิตลดลงมากกว่า 70%

พบการหยุดการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับภาวะเลือดออก 1.7% และ 2.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย apixaban และ warfarin ตามลำดับ

อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกที่รุนแรงในระบบทางเดินอาหารตามข้อกำหนดของ ISTH (รวมถึงภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง และลำไส้ตรง) พบได้น้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban (0.76%/ปี) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin (0.86%/ปี)

อุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกที่รุนแรงในลูกตาตามข้อกำหนดของ ISTH พบได้สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban (0.18%/ปี) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin (0.13%/ปี)

การศึกษา AVERROES: พบอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกที่รุนแรงเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban และ ASA แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ดูตารางที่ 9) ความถี่ของการเสียชีวิต และภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะเหมือนกันในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 9: อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในผู้ป่วย Atrial Fibrillation จากการศึกษา AVERROES

	Apixaban N=2798 n (%/ปี)	**ASA N=2780 n (%/ปี)**	**Hazard Ratio (ระดับความเชื่อมั่น 95%)**	**p-value**
รุนแรง	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
เสียชีวิต	5 (0.16)	5 (0.16)		
ในกะโหลกศีรษะ	11 (0.34)	11 (0.35)		
รุนแรง + CRNM	140 (4.46)	101 (3.24)	1.38 (1.07, 1.78)	0.0144
รวม	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017

เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับจุดยุติที่ใช้ในการประเมินแต่ละอย่างจะถูกนับเพียงครั้งเดียวต่ออาสาสมัคร 1 ราย แต่อาสาสมัครทุกรายอาจเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติหลายอย่างที่ใช้ในการประเมิน

พบการหยุดการรักษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะเลือดออก 1.5% และ 1.3% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย apixaban และ ASA ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูลในประชากรกลุ่มย่อย

จากการศึกษา ARISTOTLE ผลที่ได้จากจุดยุติหลักปฐมภูมิที่ใช้ประเมินด้านประสิทธิผล และผลของภาวะเลือดออกที่รุนแรง โดยทั่วไปมีความสอดคล้องกันในทุกกลุ่มย่อย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก คะแนน $CHADS_2$ ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา warfarin ระดับความบกพร่องของไต การลดขนาดยา apixaban และ ASA ในขณะสุ่มตัวอย่าง (ดูรูปที่ 3)

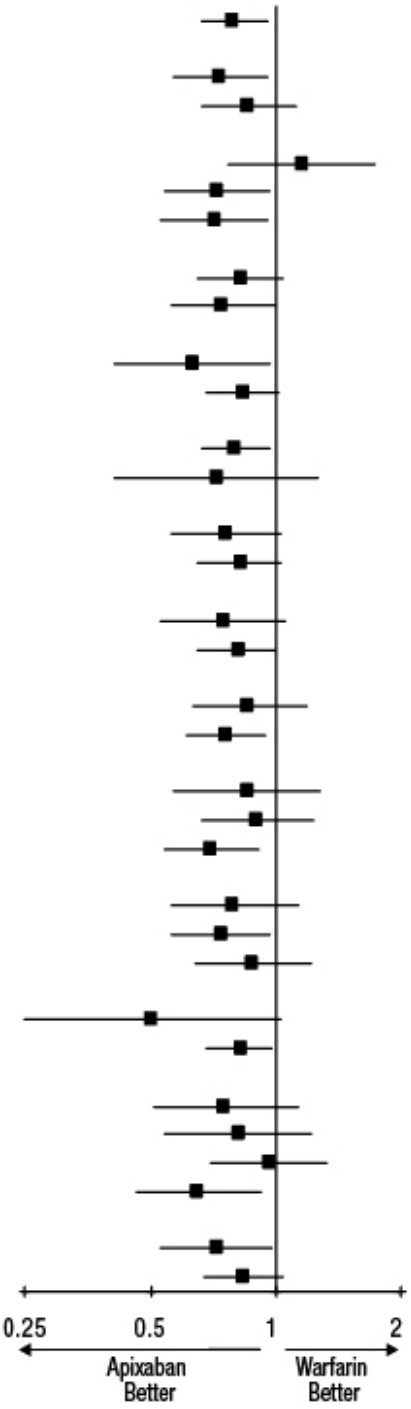
เช่นเดียวกับการศึกษา AVERROES ผลที่ได้จากจุดยุติหลักปฐมภูมิที่ใช้ประเมินด้านประสิทธิผล และผลของภาวะเลือดออกที่รุนแรง มีความสอดคล้องกันในทุกกลุ่มย่อย ได้แก่ อายุ คะแนน $CHADS_2$ ระดับความบกพร่องของไต และการใช้หรือไม่ได้ใช้ยาต้านวิตามิน เค มาก่อน (ดูรูปที่ 4)

เป็นที่น่าสังเกตว่าผลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ได้จากการศึกษาทั้งสองในผู้ป่วยสูงอายุ (รวมถึงผู้ที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 75 ปี) มีความสอดคล้องกับกลุ่มประชากรทั้งหมด

รูปที่ 3: Hazard Ratio ตามคุณลักษณะพื้นฐานของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย (A) และภาวะเลือดออก (B) จากการศึกษา ARISTOTLE

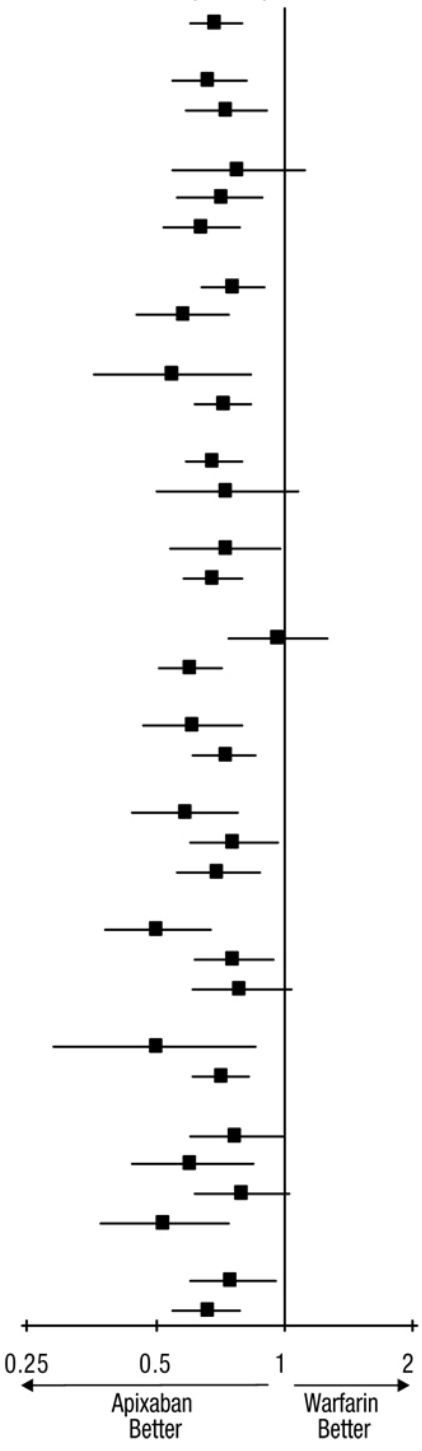
A. Primary Efficacy Outcome: Stroke and Systemic Embolism

Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	Warfarin	P-value for Interaction
All Patients	18201	212 (1.27)	265 (1.60)	
Prior Warfarin/VKA Status				0.39
Experienced	10401	102 (1.1)	138 (1.5)	
Naïve	7800	110 (1.5)	127 (1.8)	
Age				0.12
<65 yrs old	5471	51 (1.0)	44 (0.9)	
≥65 to <75 yrs old	7052	82 (1.3)	112 (1.7)	
≥75 yrs old	5678	79 (1.6)	109 (2.2)	
Gender				0.60
Male	11785	132 (1.2)	160 (1.5)	
Female	6416	80 (1.4)	105 (1.8)	
Weight				0.26
≤60 kg	1985	34 (2.0)	52 (3.2)	
>60 kg	16154	177 (1.2)	212 (1.4)	
Type of Atrial Fibrillation				0.70
Permanent/Persistent	15412	191 (1.4)	235 (1.7)	
Paroxysmal	2786	21 (0.8)	30 (1.1)	
Prior Stroke or TIA				0.71
Yes	3436	73 (2.5)	98 (3.2)	
No	14765	139 (1.0)	167 (1.2)	
Diabetes Mellitus				0.71
Yes	4547	57 (1.4)	75 (1.9)	
No	13654	155 (1.2)	190 (1.5)	
Heart Failure				0.50
Yes	5541	70 (1.4)	79 (1.6)	
No	12660	142 (1.2)	186 (1.6)	
$CHADS_2$ Score				0.45
≤1	6183	44 (0.7)	51 (0.9)	
=2	6516	74 (1.2)	82 (1.4)	
≥3	5502	94 (1.9)	132 (2.8)	
Level of Renal Impairment				0.72
Severe or Moderate	3017	54 (2.1)	69 (2.7)	
Mild	7587	87 (1.2)	116 (1.7)	
Normal	7518	70 (1.0)	79 (1.1)	
Apixaban Dose				0.22
2.5 mg BID or placebo	831	12 (1.7)	22 (3.3)	
5 mg BID or placebo	17370	200 (1.3)	243 (1.5)	
Geographic Region				0.44
North America	4474	42 (1.0)	56 (1.3)	
Latin America	3468	43 (1.4)	52 (1.8)	
Europe	7343	75 (1.1)	77 (1.1)	
Asia/Pacific	2916	52 (2.0)	80 (3.1)	
Aspirin at Randomization				0.44
Yes	5632	70 (1.3)	94 (1.9)	
No	12569	142 (1.2)	171 (1.5)	



B. Major Bleeding

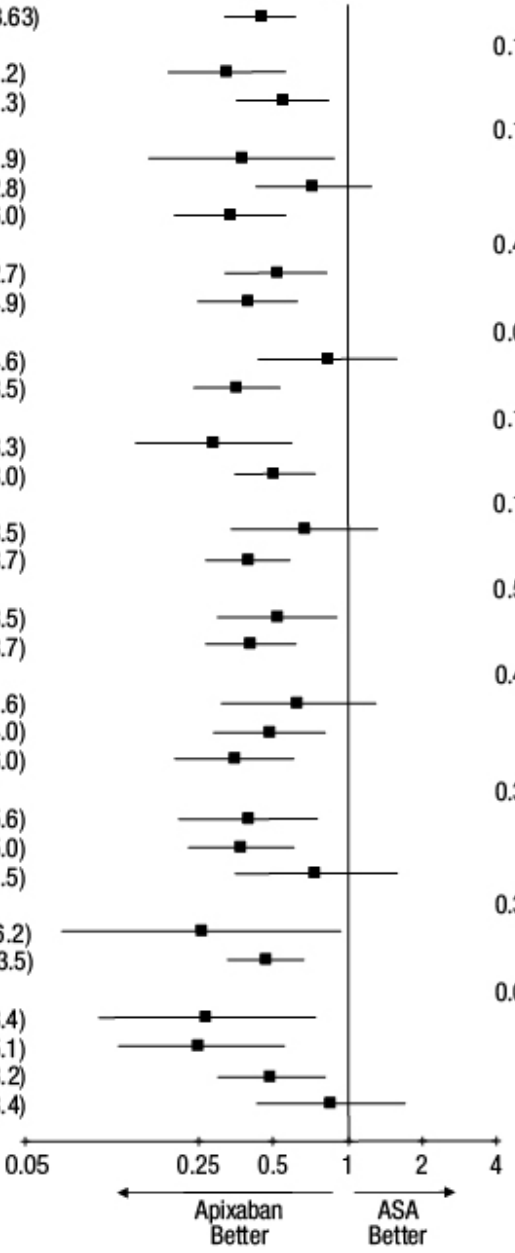
Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	Warfarin	P-value for Interaction
All Patients	18140	327 (2.13)	462 (3.09)	
Prior Warfarin/VKA Status				0.50
Experienced	10376	185 (2.1)	274 (3.2)	
Naïve	7764	142 (2.2)	188 (3.0)	
Age				0.64
<65 yrs old	5455	56 (1.2)	72 (1.5)	
≥65 to <75 yrs old	7030	120 (2.0)	166 (2.8)	
≥75 yrs old	5655	151 (3.3)	224 (5.2)	
Gender				0.08
Male	11747	225 (2.3)	294 (3.0)	
Female	6393	102 (1.9)	168 (3.3)	
Weight				0.22
≤60 kg	1978	36 (2.3)	62 (4.3)	
>60 kg	16102	290 (2.1)	398 (3.0)	
Type of Atrial Fibrillation				0.75
Permanent/Persistent	15361	283 (2.2)	402 (3.2)	
Paroxysmal	2776	44 (1.9)	60 (2.6)	
Prior Stroke or TIA				0.71
Yes	3422	77 (2.8)	106 (3.9)	
No	14718	250 (2.0)	356 (2.9)	
Diabetes Mellitus				0.003
Yes	4526	112 (3.0)	114 (3.1)	
No	13614	215 (1.9)	348 (3.1)	
Heart Failure				0.30
Yes	5527	87 (1.9)	137 (3.1)	
No	12613	240 (2.2)	325 (3.1)	
$CHADS_2$ Score				0.40
≤1	6169	76 (1.4)	126 (2.3)	
=2	6492	125 (2.3)	163 (3.0)	
≥3	5479	126 (2.9)	173 (4.2)	
Level of Renal Impairment				0.03
Severe or Moderate	3005	73 (3.2)	142 (6.4)	
Mild	7565	157 (2.5)	199 (3.2)	
Normal	7496	96 (1.5)	119 (1.8)	
Apixaban Dose				0.21
2.5 mg BID or placebo	826	20 (3.3)	37 (6.7)	
5 mg BID or placebo	17314	307 (2.1)	425 (3.0)	
Geographic Region				0.16
North America	4463	106 (2.8)	137 (3.6)	
Latin America	3460	60 (2.1)	94 (3.5)	
Europe	7313	110 (1.7)	135 (2.2)	
Asia/Pacific	2904	51 (2.1)	96 (4.1)	
Aspirin at Randomization				0.40
Yes	5608	129 (2.7)	164 (3.7)	
No	12532	198 (1.9)	298 (2.8)	



รูปที่ 4: Hazard Ratio ตามคุณลักษณะพื้นฐานของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย (A) และภาวะเลือดออก (B) จากการศึกษา AVERROES

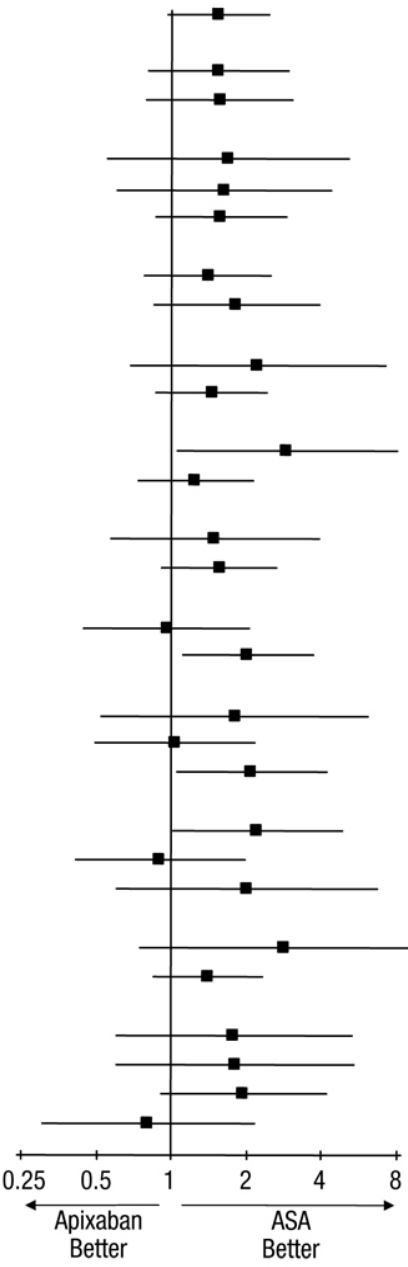
A. Primary Efficacy Outcome: Stroke and Systemic Embolism

Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	ASA	P-value for Interaction
All Patients	5598	51 (1.62)	113 (3.63)	
Warfarin/VKA Unsuitable				0.14
Demonstrated	2215	17 (1.4)	52 (4.2)	
Expected	3383	34 (1.8)	61 (3.3)	
Age				0.11
<65 yrs old	1720	7 (0.7)	19 (1.9)	
≥65 to <75 yrs old	1987	24 (2.0)	29 (2.8)	
≥75 yrs old	1891	20 (2.0)	65 (6.0)	
Gender				0.43
Male	3277	26 (1.4)	49 (2.7)	
Female	2321	25 (1.9)	64 (4.9)	
Weight				0.02
≤60 kg	881	18 (3.9)	20 (4.6)	
>60 kg	4715	33 (1.2)	93 (3.5)	
Prior Stroke or TIA				0.18
Yes	764	10 (2.5)	33 (8.3)	
No	4834	41 (1.5)	80 (3.0)	
Diabetes Mellitus				0.17
Yes	1095	14 (2.4)	22 (3.5)	
No	4503	37 (1.4)	91 (3.7)	
Heart Failure				0.52
Yes	1810	19 (1.8)	35 (3.5)	
No	3788	32 (1.5)	78 (3.7)	
$CHADS_2$ Score				0.41
≤1	2142	12 (1.0)	19 (1.6)	
=2	1973	23 (2.0)	43 (4.0)	
≥3	1483	16 (2.1)	51 (6.0)	
Level of Renal Impairment				0.31
Severe or Moderate	1084	13 (2.3)	32 (5.6)	
Mild	2149	22 (1.8)	58 (5.0)	
Normal	1878	12 (1.1)	16 (1.5)	
Apixaban Dose				0.37
2.5 mg BID or placebo	361	3 (1.6)	12 (6.2)	
5 mg BID or placebo	5237	48 (1.6)	101 (3.5)	
Geographic Region				0.09
North America	804	5 (0.9)	18 (3.4)	
Latin America	1185	8 (1.3)	31 (5.1)	
Europe	2507	23 (1.6)	46 (3.2)	
Asia/Pacific	1102	15 (2.9)	18 (3.4)	



B. Major Bleeding

Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	ASA	P-value for Interaction
All Patients	5578	45 (1.41)	29 (0.92)	
Warfarin/VKA Unsuitable				0.97
Demonstrated	2207	23 (1.8)	15 (1.2)	
Expected	3371	22 (1.1)	14 (0.7)	
Age				>0.99
<65 yrs old	1717	8 (0.8)	5 (0.5)	
≥65 to <75 yrs old	1979	11 (0.9)	6 (0.6)	
≥75 yrs old	1882	26 (2.7)	18 (1.7)	
Gender				0.59
Male	3269	27 (1.4)	19 (1.0)	
Female	2309	18 (1.4)	10 (0.8)	
Weight				0.55
≤60 kg	876	9 (1.9)	4 (0.9)	
>60 kg	4701	36 (1.3)	25 (0.9)	
Prior Stroke or TIA				0.15
Yes	763	15 (3.6)	5 (1.2)	
No	4815	30 (1.1)	24 (0.9)	
Diabetes Mellitus				0.93
Yes	1092	10 (1.7)	7 (1.1)	
No	4486	35 (1.4)	22 (0.9)	
Heart Failure				0.13
Yes	1803	13 (1.2)	13 (1.3)	
No	3775	32 (1.5)	16 (0.8)	
$CHADS_2$ Score				0.39
≤1	2133	7 (0.6)	4 (0.3)	
=2	1967	15 (1.3)	13 (1.2)	
≥3	1478	23 (3.0)	12 (1.4)	
Level of Renal Impairment				0.25
Severe or Moderate	1080	20 (3.5)	9 (1.6)	
Mild	2140	12 (1.0)	13 (1.1)	
Normal	1872	8 (0.7)	4 (0.4)	
Apixaban Dose				0.34
2.5 mg BID or placebo	360	8 (4.5)	3 (1.6)	
5 mg BID or placebo	5218	37 (1.2)	26 (0.9)	
Geographic Region				0.54
North America	800	9 (1.8)	5 (1.0)	
Latin America	1184	9 (1.4)	5 (0.8)	
Europe	2498	20 (1.4)	10 (0.7)	
Asia/Pacific	1096	7 (1.3)	9 (1.6)	



ผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF) ร่วมกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome [ACS]) และ/หรือรับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (Percutaneous Coronary Intervention [PCI])

การศึกษา AUGUSTUS ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุม ได้รับผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF) ร่วมกับภาวะ ACS และ/หรือรับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (PCI) จำนวน 4614 รายเข้าร่วมในการศึกษา ผู้ป่วยร้อยละ 56 เข้ารับการทำ PCI และผู้ป่วย

ร้อยละ 43 มีภาวะ ACS เมื่อเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา P2Y12 inhibitor ตามระเบียบการดูแลรักษามาตรฐานในประเทศนั้นๆ อยู่ก่อนแล้ว (ผู้ป่วยร้อยละ 90.3 ได้รับยา clopidogrel)

ผู้ป่วยได้ถูกสุ่มให้รับ apixaban 5 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (2.5 มิลลิกรัม วันละสองครั้งหากมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การลดขนาดยาสองข้อขึ้นไป ผู้ป่วยร้อยละ 4.2 ได้รับยาในขนาดยาที่ลดลง) หรือ vitamin K antagonist (VKA) (ค่า target INR อยู่ที่ 2.0 ถึง 3.0) อย่างใดอย่างหนึ่งร่วมกับ ASA (81 มิลลิกรัม วันละครั้ง) หรือยาหลอกอย่างใดอย่างหนึ่งภายในเวลาไม่เกิน 14 วันหลังจากที่เกิดภาวะ ACS และ/หรือการทำ PCI อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 69.9 ปี ค่ามัธยฐานของคะแนน CHA2DS2 VASc คือ 4.0 และค่ามัธยฐานของคะแนน HASBLED คือ 2.0

จุดยุติปฐมภูมิด้านความปลอดภัยคือ ภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์พิจารณาของ ISTH หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM) จุดยุติทุติยภูมิด้านประสิทธิผลคือ (ก) การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุหรือการรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำจากทุกสาเหตุ และ (ข) การเสียชีวิตหรือเหตุการณ์ขาดเลือด (ischemic) จากทุกสาเหตุ (ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากหัวใจขาดเลือด ลิ่มเลือดอุดภายในบริเวณขดลวดค้ำยัน (stent thrombosis) ต้องเข้ารับการรักษาเพื่อแก้ไขหลอดเลือดแดงโคโรนารีตีบตันเฉียบพลัน [urgent coronary revascularization]) ผลการศึกษาเหล่านี้ได้รับการวิเคราะห์โดยใช้กลยุทธ์การทดสอบแบบลำดับชั้น

ในการเปรียบเทียบการใช้ยา apixaban กับ VKA นั้น พบว่า apixaban แสดงผลที่เหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในจุดยุติปฐมภูมิของภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์พิจารณาของ ISTH หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญในทางคลินิกที่นำมาประเมินที่เดือนที่ 6 [HR=0.69, 95% CI: 0.58, 0.82; 2-sided p<0.0001] ดูตารางที่ 10 สำหรับผลการศึกษาด้านความปลอดภัยหลักและประสิทธิผลรองของการเปรียบเทียบ apixaban กับ VKA

ตารางที่ 10: ผลของการศึกษา AUGUSTUS – การใช้ยา Apixaban เทียบกับ VKA

	Apixaban	**VKA**	**สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI)**	**Two-sided P Value**
ภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์พิจารณาของ ISTH หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก				
จำนวน	2290	2259	0.69 (0.58-	<0.0001

	Apixaban	VKA	สัดส่วนความเสี่ยง (95% CI)	Two-sided P Value
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	241 (10.5)	332 (14.7)	0.82)	
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	24.7	35.8		
การเสียชีวิตหรือการรับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ				
จำนวน	2306	2308	0.84 (0.75-0.94)	0.003
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	541 (23.5)	632 (27.4)		
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	57.2	69.2		
การเสียชีวิตหรือเหตุการณ์ขาดเลือด (ischemic event)				
จำนวน	2306	2308	0.92 (0.75-1.13)	0.437*
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	170 (7.4)	182 (7.9)		
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	15.9	17.2		

อาสาสมัครทุกรายได้รับ P2Y12 inhibitor โดยอาจจะได้รับ ASA ร่วมด้วยหรือไม่ร่วมก็ได้
*P value ไม่มีนัยสำคัญ

ในการเปรียบเทียบการใช้ยา ASA กับยาหลอกนั้น พบว่า ASA เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์พิจารณาของ ISTH หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ไม่ว่าจะเป็น apixaban หรือ VKA) นอกเหนือไปจาก P2Y12 inhibitor ที่ได้รับอยู่ก่อนแล้ว (HR=1.88, two-sided p<0.0001) หรือกล่าวให้จำเพาะเจาะจงก็คือ การใช้ยาร่วมกับ ASA ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงหรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิกสูงขึ้นในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย apixaban เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 16.4 ต่อปีไปเป็นร้อยละ 33.1 ต่อปี (HR=2.00) และทำให้ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย VKA เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 26.1 ต่อปี เป็นร้อยละ 48.4 ต่อปี (HR=1.80) ดูตารางที่ 11 และ 12 สำหรับผลการศึกษาด้านความปลอดภัยหลักและประสิทธิผลรอง

ตารางที่ 11: ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยในการศึกษา AUGUSTUS – การใช้ยา ASA เทียบกับยาหลอก

ภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์	ASA	ยาหลอก	สัดส่วนความ	Two-

พิจารณาของ ISTH หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก	**N=2277**	**N=2279**	**เสี่ยง (95% CI)**	**sided P Value**
Apixaban หรือ VKA				
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	367 (16.2)	204 (9.0)	1.88 (1.58-2.23)	<0.0001
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	40.5	21.0		
Apixaban*				
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	157 (13.7)	83 (7.3)	2.0 (1.5-2.6)	-
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	33.1	16.4		
VKA*				
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	209 (18.6)	121 (10.8)	1.8 (1.4-2.3)	-
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	48.4	26.1		

อาสาสมัครทุกรายได้รับ P2Y12 inhibitor และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ไม่ว่าจะเป็น apixaban หรือ VKA อย่างใดอย่างหนึ่ง)

* การวิเคราะห์กลุ่มย่อย

ตารางที่ 12: ผลการศึกษาด้านประสิทธิผลในการศึกษา AUGUSTUS – การใช้ยา ASA เทียบกับยาหลอก

	ASA N=2307	**ยาหลอก N=2307**	**สัดส่วนความเสี่ยง**	**Two-sided P Value**
การเสียชีวิตหรือการรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำ				
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	604 (26.2)	569 (24.7)	1.07 (0.96-1.20)	0.222*
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	65.7	60.6		
การเสียชีวิตหรือเหตุการณ์ขาดเลือด (ischemic event)				
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ (%)	163 (7.1)	189 (8.2)	0.86 (0.70-1.07)	0.174*
อัตราการเกิดเหตุการณ์ต่อ 100 patient-yr	15.3	17.7		

อาสาสมัครทุกรายได้รับ P2Y12 inhibitor และยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ไม่ว่าจะเป็น apixaban หรือ VKA อย่างใดอย่างหนึ่ง)

* P-value ไม่มีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ (cardioversion)
EMANATE เป็นการศึกษาวิจัยในสหสถาบันแบบเปิดฉลาก มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย 1500 คนซึ่ง ไม่เคยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานมาก่อนหรือเคยได้รับการรักษามาก่อนน้อยกว่า 48 ชั่วโมง และมีกำหนดการที่จะเข้ารับการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ (cardioversion) เพื่อรักษา NVAF

ผู้ป่วยได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เพื่อรับยา apixaban หรือยา heparin และ/หรือ VKA เพื่อป้องกันเหตุการณ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติด้วยไฟฟ้าและ/หรือด้วยยาหลังจากที่ได้รับยา apixaban ในขนาด 5 มก. วันละสองครั้งอย่างน้อย 5 ครั้ง [หรือขนาด 2.5 มก. วันละสองครั้งในผู้ป่วยบางรายที่ผ่านเกณฑ์ (ดูหัวข้อ 6.1.2)] หรืออย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) ขนาด 10 มก. [หรือ 5 มก. ในผู้ป่วยบางรายที่ผ่านเกณฑ์ (ดูหัวข้อ 6.1.2)] หากจำเป็นต้องปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติให้เร็วยิ่งขึ้น ในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban มีผู้ป่วยจำนวน 342 รายได้รับขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (ผู้ป่วย 331 รายได้รับยาในขนาด 10 มก. และ 11 ราย ได้รับยาขนาด 5 มก.)

ไม่เกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ/แตก (0%) ในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban (n=753) และเกิดภาวะเส้นเลือดสมองตีบ/แตก 6 ราย (0.80%) ในกลุ่มที่ได้รับยา heparin และ/หรือ VKA (n=747; RR 0, 95% CI 0.0, 0.64) (ค่า p-value = 0.0151) การตายจากสาเหตุใดๆ เกิดขึ้นในผู้ป่วย 2 ราย (0.27%) ในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban และ 1 ราย (0.13%) ในกลุ่มที่ได้รับยา heparin และ/หรือ VKA (RR 1.98, 95% CI 0.19, 54.00) ไม่มีรายงานเหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด

มีเหตุการณ์เลือดออกที่รุนแรงและเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญในทางคลินิก (CRNM) ในผู้ป่วย 3 ราย (0.41%) และ 11 ราย (1.50%) ตามลำดับในกลุ่มที่ได้รับยา apixaban เปรียบเทียบกับ 6 ราย (0.83%) และ 13 ราย (1.80%) ในกลุ่มที่ได้รับยา heparin และ/หรือ VKA

การศึกษาวิจัยเชิงสำรวจนี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เทียบเคียงกันได้ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา apixaban และ heparin และ/หรือ VKA ในการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ

4.4.3 การรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)
มีการศึกษาทางคลินิก (AMPLIFY) เพื่อแสดงประสิทธิผลและความปลอดภัยของ apixaban ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง

ปอด (PE) และการศึกษาโดยการให้ยาต่อเนื่อง (AMPLIFY-EXT) เพื่อป้องกันการเกิด DVT และ PE ซ้ำหลังจากได้รับการรักษา DVT และ/หรือ PE ด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดนาน 6 ถึง 12 เดือน การศึกษาทั้งสองเป็นการศึกษาที่ทำในหลายประเทศ แบบสุ่ม มีกลุ่มคู่ขนาน และปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกช่วงบน (proximal DVT) และ/หรือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE) แบบแสดงอาการ คณะกรรมการอิสระที่ไม่ถูกเปิดเผยเป็นผู้พิจารณาจุดยุติด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลทั้งหมด

ตารางที่ 13: ลักษณะทางประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยในการศึกษาทางคลินิก

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม	5395	2482
อายุเฉลี่ย	56.9	56.7
>75 ปี	14.3%	13.3%
เพศ (ชาย)	58.7%	57.4%
เชื้อชาติ		
ผิวขาว/ ชาวคอเคเชียน	82.7%	85.3%
ผิวดำ/ ชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกัน	3.8%	3.2%
ชาวเอเชีย	8.4%	4.8%

ตารางที่ 14: ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยต่อ DVT/PE ในการศึกษาทางคลินิก

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
ไม่มีปัจจัยกระตุ้น	89.8%	91.7%
มีประวัติ PE หรือ proximal VTE	16.2%	n/a*
ผู้ป่วยเคลื่อนไหวไม่ได้	6.4%	2.8%
มะเร็ง (กำลังเป็นอยู่)	2.7%	1.7%
มะเร็ง (มีประวัติ)	9.7%	9.2%
การทำงานของไต		
CrCL ปกติ	64.5%	70.1%
CrCL 50 - ≤80 มล./นาที	20.3%	21.6%
CrCL 30 - ≤50 มล./นาที	5.7%	5.3%
CrCL ≤30 มล./นาที	0.5%	0.2%
มีประวัติ prothrombotic genotype	2.5%	3.8%

* ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษา AMPLIFY-EXT ต้องมีประวัติ PE หรือ proximal VTE จึงจะเข้าร่วมการศึกษาได้

การศึกษา AMPLIFY: ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยการรับประทาน apixaban 10 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ตามด้วยการรับประทาน apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน หรือฉีด enoxaparin เข้าใต้ผิวหนัง 1 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วัน (จนกระทั่ง INR เท่ากับหรือมากกว่า 2) และรับประทาน warfarin (ช่วง INR เป้าหมาย 2.0-3.0) เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดเอาลิ่มเลือดออก ใส่วัสดุกรองลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ หรือใช้ยาสลายไฟบริน และผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 25 มล./นาที เป็นโรคตับที่มีนัยสำคัญ หรือกำลังมีภาวะเลือดออกอยู่จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่เคยได้รับหรือไม่ได้รับการฉีดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (นานสุด 48 ชั่วโมง) สามารถเข้าร่วมการศึกษาได้

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับ warfarin ค่าเปอร์เซ็นต์เฉลี่ยของเวลาที่อยู่ในช่วงของการรักษา (INR 2.0-3.0) คือ 60.9

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ เพื่อแสดงว่าการรักษาด้วย apixaban ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย enoxaparin/warfarin ในจุดยุติร่วมของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) แบบแสดงอาการที่เกิดซ้ำ (ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE) ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต) หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ในช่วงการรักษานาน 6 เดือน

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า apixaban ไม่ด้อยกว่า enoxaparin/warfarin ในจุดยุติร่วมของการเกิด VTE แบบแสดงอาการที่เกิดซ้ำ (DVT และ PE ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต) หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE (ดูตารางที่ 15)

ตารางที่ 15: ผลการศึกษาประสิทธิผลของยาในการศึกษา AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n(%)	**Enoxaparin/Warfarin N=2635 n(%)**	**ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)**
VTE หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE*	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)
DVT	20 (0.7)	33 (1.2)	
PE	27 (1.0)	23 (0.9)	

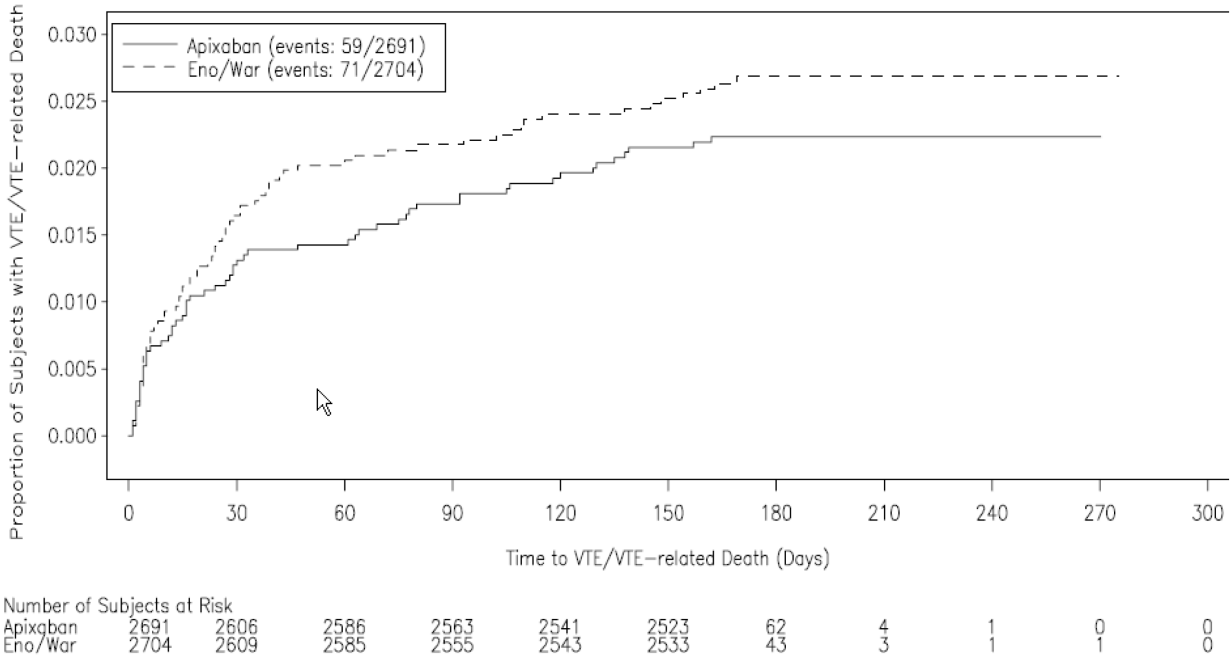
ตารางที่ 15: ผลการศึกษาประสิทธิผลของยาในการศึกษา AMPLIFY

	Apixaban N=2609 n(%)	**Enoxaparin/Warfarin N=2635 n(%)**	**ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)**
การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE	12 (0.4)	15 (0.6)	
VTE หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับหัวใจและหลอดเลือด (CV)	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
VTE การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE หรือภาวะเลือดออกที่รุนแรง	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* ไม่ด้อยกว่าเมื่อเทียบกับ enoxaparin/warfarin (ค่า P น้อยกว่า 0.0001)

รูปที่ 5 คือกราฟแสดงเวลาตั้งแต่การสุ่มเข้าการศึกษาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผลเหตุการณ์แรกใน 2 กลุ่มการรักษาจากการศึกษา AMPLIFY

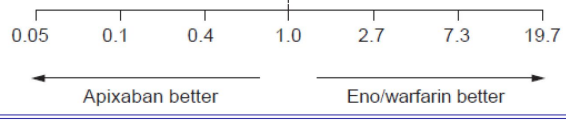
รูปที่ 5: Kaplan-Meier Curve แสดงค่าประมาณเวลาที่เริ่มเกิด DVT หรือ PE ครั้งแรก หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE จากการศึกษา AMPLIFY (Intent-to-Treat Population)



ประสิทธิผลของ apixaban ในการรักษาเริ่มต้นสำหรับภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำสอดคล้องกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE) [ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 0.9, ช่วงความเชื่อมั่น 95% (0.5, 1.6)] หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) [ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 0.8, ช่วงความเชื่อมั่น 95% (0.5, 1.3)] ประสิทธิผลโดยทั่วไปสอดคล้องกันระหว่างกลุ่มย่อยซึ่งรวมถึงอายุ เพศ การทำงานของไต ดัชนีมวลกาย (BMI) ดัชนีความรุนแรงของ PE ตำแหน่งของลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และประวัติการใช้ heparin ชนิดฉีด (ดูรูปที่ 6)

รูปที่ 6: ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ VTE แบบแสดงอาการที่เกิดซ้ำ (DVT หรือ PE ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต) หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE แยกตามลักษณะพื้นฐาน

Subgroup	Apixaban		Eno/warfarin		Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction
	no. of events	*no. of patients*	*no. of events*	*no. of patients*		
Overall	59	2609	71	2635		
Index event						0.8198
PE (with or without DVT)	21	900	23	886		
DVT only	38	1698	47	1736		
Sex						0.4514
Male	35	1524	38	1557		
Female	24	1085	33	1078		
Age						0.3427
<65 years	39	1678	47	1714		
65 to <75 years	13	542	11	561		
≥75 years	7	389	13	360		
Level of renal impairment						0.8757
Severe or moderate	7	169	7	158		
Mild	14	531	12	530		
Normal renal function	38	1676	42	1719		
Weight						0.4344
≤60 kg	6	225	10	232		
>60 to <100 kg	42	1870	43	1892		
≥100 kg	11	509	18	508		
BMI						0.0639
≤25 kg/m²	16	693	16	694		
>25 to 30 kg/m²	27	985	26	1014		
>30 to 35 kg/m²	9	568	16	575		
>35 kg/m²	7	349	12	335		
Anatomical extent of index PE						0.0569
Limited	3	72	2	88		
Intermediate	13	382	7	385		
Extensive	5	351	12	318		
Anatomical extent of index DVT						0.2808
Popliteal vein	9	412	12	437		
Femoral vein	11	556	7	571		
Iliac or common femoral	18	730	26	725		
Use of LMWH/UFH						0.4576
No LMWH/UFH use	6	350	12	374		
>0 to 12 hours	7	361	10	329		
>12 hours	46	1893	49	1927		



จุดยุติปฐมภูมิด้านความปลอดภัยคือ ภาวะเลือดออกที่รุนแรง การศึกษาพบว่า apixaban เหนือกว่า

enoxaparin/warfarin ทางสถิติในแง่จุดยุติปฐมภูมิด้านความปลอดภัย [ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 0.31, ช่วงความเชื่อมั่น 95% (0.17, 0.55), ค่า P น้อยกว่า 0.0001] (ดูตารางที่ 16)

ตารางที่ 16: ผลการเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษา AMPLIFY

	Apixaban N=2676 n(%)	**Enoxaparin/Warfarin N=2689 n(%)**	**ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI*)**	**P-Value**
ภาวะเลือดออกที่รุนแรง	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)	<0.0001
CRNM†	103 (3.9)	215 (8.0)	0.48 (0.38, 0.60)	
ภาวะเลือดออกที่รุนแรง + CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	0.44 (0.36, 0.55)	
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง	313 (11.7)	505 (18.8)	0.62 (0.54, 0.70)	
ทั้งหมด	402 (15.0)	676 (25.1)	0.59 (0.53, 0.66)	

* ช่วงความเชื่อมั่น

† CRNM = ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก
เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับจุดยุติที่ใช้ในการประเมินแต่ละอย่างจะถูกนับเพียงครั้งเดียวต่ออาสาสมัคร 1 ราย แต่อาสาสมัครทุกรายอาจเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติหลายอย่างที่ใช้ในการประเมิน

โดยทั่วไปพบภาวะเลือดออกที่รุนแรงและภาวะเลือดออกชนิดที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก ณ ตำแหน่งใดก็ตามของร่างกาย ในกลุ่มที่ได้รับ apixaban น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ enoxaparin/warfarin ภาวะเลือดออกที่รุนแรงในทางเดินอาหารตามเกณฑ์พิจารณาของ ISTH ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาด้วย apixaban 6 ราย (0.2%) และผู้ป่วยที่รักษาด้วย enoxaparin/warfarin 17 ราย (0.6%)

ในช่วง 6 เดือนของการศึกษา จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ apixaban ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล [153 (5.7%)] น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย warfarin [190 (7.1%)]

การศึกษา AMPLIFY-EXT: ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยการรับประทาน apixaban 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือยาหลอก เป็นเวลา 12 เดือนหลังจากเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดจนครบ 6 ถึง 12 เดือน ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 เข้าร่วมในการศึกษา AMPLIFY ก่อนเข้าร่วมการศึกษา AMPLIFY-EXT

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ เพื่อแสดงว่า apixaban เหนือกว่ายาหลอกหรือไม่ในจุดยุติร่วมของการ

เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) แบบแสดงอาการที่เกิดซ้ำ (ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE) ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต) หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

จากการศึกษาพบว่า apixaban ทั้ง 2 ขนาด เหนือกว่ายาหลอกทางสถิติในด้านจุดยุติปฐมภูมิของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) แบบแสดงอาการที่เกิดซ้ำ หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (ดูตารางที่ 17)

ตารางที่ 17: ผลการศึกษาประสิทธิผลของยาในการศึกษา AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**ยาหลอก**	**ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)**		**P-value**
	2.5 มก. (N=840)	**5.0 มก. (N=813)**	**(N=829)**	**Apix 2.5 มก. เทียบกับยาหลอก**	**Apix 5.0 มก. เทียบกับยาหลอก**	
	n (%)					
VTE ที่เกิดซ้ำ หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40)	0.19 (0.11, 0.33)	<0.0001
DVT*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)			
PE*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)			
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)			
VTE ที่เกิดซ้ำ หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)	
VTE ที่เกิดซ้ำ หรือการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับหัวใจและหลอดเลือด (CV)	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)	
DVT ที่ไม่ถึงแก่	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11	0.15	

ตารางที่ 17: ผลการศึกษาประสิทธิผลของยาในการศึกษา AMPLIFY-EXT

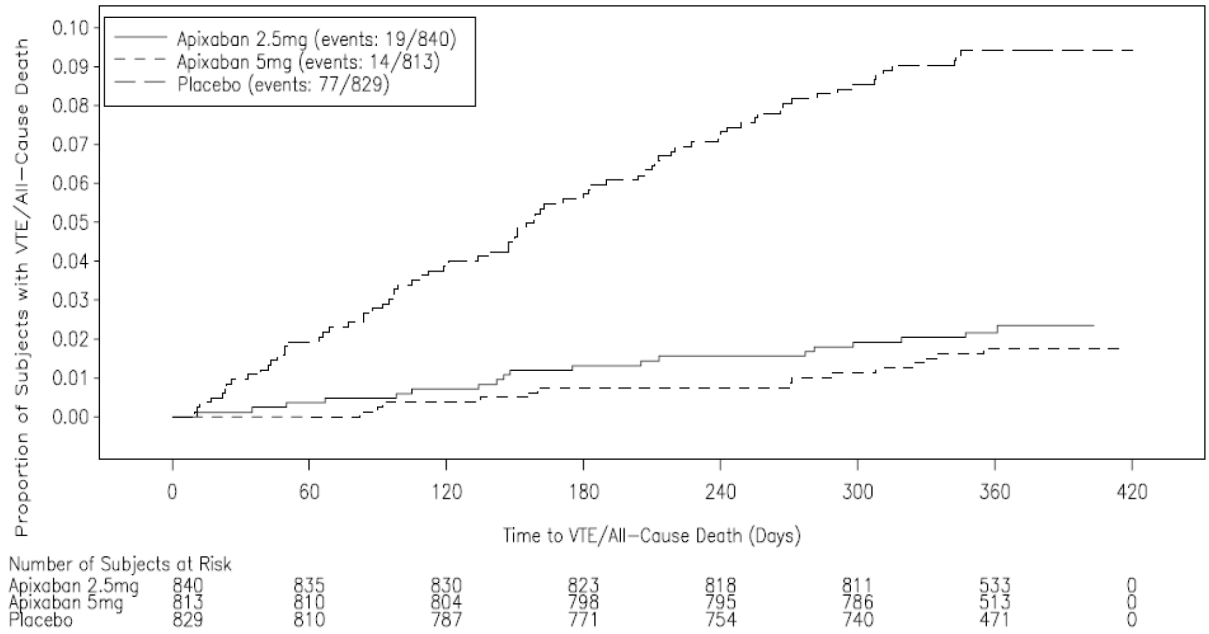
	Apixaban	Apixaban	ยาหลอก	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI)		P-value
	2.5 มก. (N=840)	5.0 มก. (N=813)	(N=829)	Apix 2.5 มก. เทียบกับยาหลอก	Apix 5.0 มก. เทียบกับยาหลอก	
	n (%)					
ชีวิต†				(0.05, 0.26)	(0.07, 0.32)	
PE ที่ไม่ถึงแก่ชีวิต†	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51	0.27	
				(0.22, 1.21)	(0.09, 0.80)	
การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ VTE	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28	0.45	
				(0.06, 1.37)	(0.12, 1.71)	
การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับหัวใจและหลอดเลือด (CV)	2 (0.2)	3 (0.4)	10 (1.2)	0.20	0.31	
				(0.04, 0.90)	(0.09, 1.11)	

* ในผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ที่จัดเป็นจุดยุติร่วมมากกว่า 1 เหตุการณ์ จะมีการรายงานเฉพาะเหตุการณ์แรกเท่านั้น (เช่น หากอาสาสมัครเกิด DVT แล้วตามด้วย PE จะรายงานเฉพาะ DVT เท่านั้น)

† อาสาสมัครแต่ละรายที่พบมากกว่า 1 เหตุการณ์ และเป็นตัวแทนของทั้งสองกลุ่มได้

รูปที่ 7 เป็นกราฟแสดงเวลาตั้งแต่การสุ่มเข้าการศึกษาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ที่เป็นจุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผลเหตุการณ์แรกใน 3 กลุ่มการรักษาจากการศึกษา AMPLIFY-EXT

รูปที่ 7: Kaplan-Meier Curve แสดงค่าประมาณเวลาที่เริ่มเกิด DVT หรือ PE ครั้งแรก หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในการศึกษา AMPLIFY-EXT (Intent-to-Treat Population)



Apixaban มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) ในกลุ่มย่อยต่างๆ ซึ่งรวมถึงอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย และการทำงานของไต

จุดยุติปฐมภูมิด้านความปลอดภัยคือ ภาวะเลือดออกที่รุนแรงในช่วงระยะเวลาการรักษา การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ apixaban คล้ายคลึงกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง + ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM) ภาวเลือดออกไม่รุนแรง และภาวะเลือดออกทั้งหมดระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา apixaban 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ความถี่ของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง + CRNM ในกลุ่มที่ได้รับ apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่มีความแตกต่างทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ความถี่ของ CRNM ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง และภาวะเลือดออกทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับ apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง มีความแตกต่างทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ดูตารางที่ 18)

ตารางที่ 18: ผลการเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษา AMPLIFY-EXT

	Apixaban	**Apixaban**	**ยาหลอก**	**ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI*)**	
	2.5 มก.	**5.0 มก.**		**Apix 2.5 มก.**	**Apix 5.0 มก.**
	(N=840)	(N=811)	(N=826)	เทียบกับยาหลอก	เทียบกับยาหลอก
		n (%)			

ตารางที่ 18: ผลการเกิดภาวะเลือดออกในการศึกษา AMPLIFY-EXT

	Apixaban	Apixaban	ยาหลอก	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (95% CI*)	
ภาวะเลือดออกที่รุนแรง	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)
CRNM†	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)	1.29 (0.72, 2.33)	1.82 (1.05, 3.18)
ภาวะเลือดออกที่รุนแรง + CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)
ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26 (0.91, 1.75)	1.70 (1.25, 2.31)
ทั้งหมด	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)	1.24 (0.93, 1.65)	1.65 (1.26, 2.16)

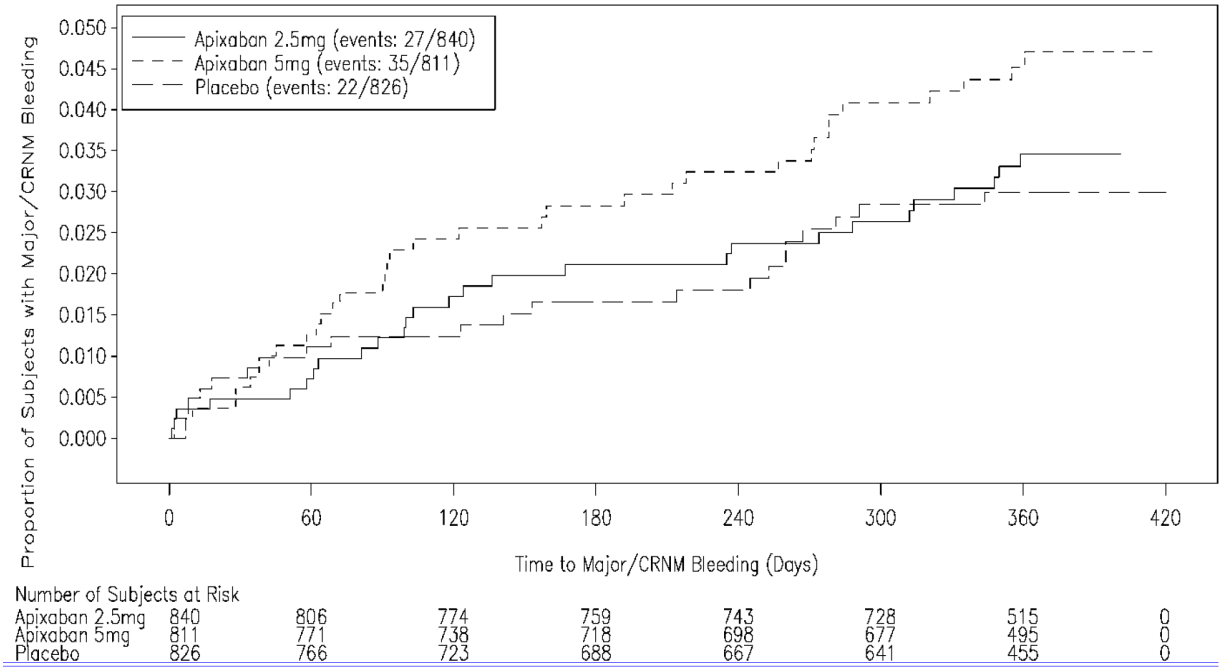
* ช่วงความเชื่อมั่น

† CRNM = ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก

เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับจุดยุติที่ใช้ในการประเมินแต่ละอย่างจะถูกนับเพียงครั้งเดียวต่ออาสาสมัคร 1 ราย แต่อาสาสมัครทุกรายอาจเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับจุดยุติหลายอย่างที่ใช้ในการประเมิน

รูปที่ 8 เป็นกราฟแสดงเวลาตั้งแต่การสุ่มเข้าการศึกษาจนถึงการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง หรือภาวะเลือดออกไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิกครั้งแรก ในกลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม ในการศึกษา AMPLIFY-EXT

รูปที่ 8: Kaplan-Meier Curve แสดงค่าประมาณของภาวะเลือดออกที่รุนแรง/ ภาวะเลือดออกไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก ในช่วงระยะเวลาการรักษาในการศึกษา AMPLIFY-EXT



พบภาวะเลือดออกที่รุนแรงในทางเดินอาหารตามเกณฑ์ของ ISTH ในผู้ป่วย 1 ราย (0.1%) ที่ได้รับ apixaban ขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง และในผู้ป่วย 1 ราย (0.1%) ที่ได้รับยาหลอก

ในช่วง 12 เดือนของการศึกษา จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ apixaban [ขนาด 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง 42 (5%) ขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง 34 (4.2%)] ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 62 (7.5%)]

4.5 การศึกษาความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลก่อนการศึกษาทางคลินิกที่ได้จากการศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยาแบบเดิม การศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำ ความเป็นพิษต่อยีน ความเป็นไปได้ในการก่อมะเร็ง และผลต่อการสืบพันธุ์และการพัฒนาตัวอ่อนในครรภ์ แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีอันตรายต่อมนุษย์ (ดูหัวข้อ 11) ในลูกหนูของหนูแรทตั้งครรภ์ซึ่งได้ยา apixaban พบว่าความสามารถในการผสมพันธุ์และการสืบพันธุ์ลดลง ผลที่เกิดขึ้นเหล่านี้พบได้น้อยและพบได้เฉพาะเมื่อได้รับยาในปริมาณที่สูงเกินกว่าปริมาณมากที่สุดที่มนุษย์จะได้รับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่ามีความเกี่ยวข้องกับการใช้ยาทางคลินิกน้อย

5. ข้อบ่งใช้

5.1 ใช้ป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

ใช้ในการป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

5.2 ใช้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation)

ยา ELIQUIS มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย และการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาด้วย warfarin เมื่อเปรียบเทียบกับ warfarin พบว่ายา ELIQUIS ทำให้เกิดภาวะเลือดออก รวมถึงภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะน้อยกว่า

5.3 ใช้รักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

ELIQUIS มีข้อบ่งใช้สำหรับ:

- การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE)
- การป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE)

6. ขนาดยาที่แนะนำ

ยา ELIQUIS สามารถรับประทานพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

ในกรณีที่ลืมรับประทานยา ผู้ป่วยควรรับประทานยา ELIQUIS ทันทีเมื่อนึกได้ และจากนั้นรับประทานยาวันละสองครั้งเช่นเดิม

6.1 ขนาดยาที่แนะนำ

6.1.1 สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

ขนาดยา ELIQUIS ที่แนะนำคือ 2.5 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ควรรับประทานยาขนาดแรกภายใน 12-24 ชั่วโมงหลังจากการผ่าตัด

<u>สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียม</u> ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการรักษาคือ 32-38 วัน

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการรักษาคือ 10-14 วัน

6.1.2 สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

ขนาดยา ELIQUIS ที่แนะนำคือ 5 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง

อายุ, น้ำหนักตัว, creatinine ในซีรัม: ในผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อย่าง ได้แก่ อายุเท่ากับหรือมากกว่า 80 ปี น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. หรือ creatinine ในซีรัมเท่ากับหรือมากกว่า 1.5 มก./ดล. (133 ไมโครโมล/ล.) ขนาดยา ELIQUIS ที่แนะนำ คือ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง

6.1.3 สำหรับรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE)

ขนาดยา ELIQUIS ที่แนะนำคือ 10 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ตามด้วย 5 มก. วันละ 2 ครั้ง

6.1.4 สำหรับป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE)

ขนาดยา ELIQUIS ที่แนะนำคือ 2.5 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังจากรักษา DVT หรือ PE เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

6.2 ภาวะไตทำงานบกพร่อง

6.2.1 สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (ค่า creatinine clearance 15-29 มล. ต่อนาที) (ดูหัวข้อ 4.3.4) เนื่องจากมีประสบการณ์ทางคลินิกที่จำกัดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มล.ต่อนาที และไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการล้างไต จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 9.3.1 และ 4.3.4)

6.2.2 สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance 15 ถึง 29 มล./นาที ยกเว้นตามที่ระบุไว้ในหัวข้อ 6.1.2 เนื่องจากยังไม่มีประสบการณ์ทางคลินิกผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มล./

นาที จึงไม่สามารถแนะนำขนาดยาที่เหมาะสมได้

ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.3.4)

6.2.3 สำหรับการรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (ค่า creatinine clearance 15-29 มล. ต่อนาที) (ดูหัวข้อ 4.3.4) เนื่องจากมีประสบการณ์ทางคลินิกที่จำกัดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มล.ต่อนาที และไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการล้างไต จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.3.4)

6.3 ภาวะตับทำงานบกพร่อง

อาจใช้ยา ELIQUIS ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยหรือปานกลาง (Child Pugh A หรือ B) โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยดังกล่าว (ดูหัวข้อ 9.4 และ 4.3.5)

ไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับรุนแรง (ดูหัวข้อ 9.4 และ 4.3.5)

6.4 น้ำหนักตัว

6.4.1 สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.3)

6.4.2 สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

ดูหัวข้อ 6.1.2

6.4.3 สำหรับการรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.3)

6.5 เพศ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.3)

6.6 เด็กและวัยรุ่น

ไม่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ELIQUIS ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี จึงยังไม่มีข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้

6.7 ผู้สูงอายุ

6.7.1 สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.3)

6.7.2 สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

ดูหัวข้อ 6.1.2

6.7.3 สำหรับการรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.3)

6.8 การปรับเปลี่ยนจากหรือเปลี่ยนไปใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด

โดยทั่วไปการเปลี่ยนการรักษาจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดไปเป็นยา ELIQUIS (และในทางกลับกัน) สามารถทำได้ในการให้ยาครั้งต่อไป

6.9 การปรับเปลี่ยนจากหรือเปลี่ยนไปใช้ warfarin หรือ ยาต้านฤทธิ์วิตามิน เค ชนิดอื่น

เมื่อผู้ป่วยต้องเปลี่ยนการรักษาจาก warfarin หรือยาต้านฤทธิ์วิตามิน เค ชนิดอื่น ควรหยุด warfarin หรือยาต้านฤทธิ์วิตามิน เค ชนิดอื่นและเริ่มใช้ยา ELIQUIS เมื่อค่า INR ต่ำกว่า 2

เมื่อเปลี่ยนการรักษาจากยา ELIQUIS ไปเป็น warfarin หรือยาต้านฤทธิ์วิตามิน เค ชนิดอื่น ให้ใช้ยา ELIQUIS ต่อไปอีก 48 ชั่วโมง หลังจากเริ่มการรักษาด้วย warfarin หรือยาต้านฤทธิ์วิตามิน เค ชนิดอื่นเป็นครั้งแรก

6.10 การผ่าตัดและการทำหัตถการที่ invasive

ควรหยุดใช้ยา ELIQUIS อย่างน้อย 48 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัดหรือการทำหัตถการที่ invasive สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิก และควรหยุดใช้ยา ELIQUIS อย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัดหรือการทำหัตถการที่ invasive สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิด

ภาวะเลือดออก หรือภาวะเลือดออกในตำแหน่งที่ไม่วิกฤตและควบคุมได้ง่าย หากไม่สามารถเลื่อนการผ่าตัดหรือการทำหัตถการออกไปได้ ควรระมัดระวังและพึงระลึกถึงความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิดภาวะเลือดออก ควรพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกและความเร่งด่วนของการผ่าตัด โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจไม่จำเป็นต้องต้องทำ bridging anticoagulation ในช่วง 24 ถึง 48 ชั่วโมงหลังจากหยุดใช้ยา ELIQUIS และก่อนการผ่าตัด ควรเริ่มยา ELIQUIS อีกครั้งหลังเข้ารับการผ่าตัดหรือหัตถการอื่นๆ ทันทีที่ห้ามเลือดได้เพียงพอแล้ว

ผู้ป่วย NVAF ซึ่งอาจต้องรับการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ (cardioversion) สามารถเริ่มใช้ยา ELIQUIS หรือใช้ต่อไปได้

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อนหน้า ควรให้ยา ELIQUIS 5 มก. วันละ สองครั้ง อย่างน้อย 5 ครั้ง [2.5 มก. วันละสองครั้งในผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การลดขนาดยา (ดูหัวข้อ 6.1.2)] ก่อนที่จะเข้ารับการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเพียงพอ (ดูหัวข้อ 4.4.2)

หากจำเป็นต้องทำการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา ELIQUIS ครบ 5 ครั้ง ควรให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) ที่ขนาด 10 มก. แล้วตามด้วยขนาดยา 5 มก. วันละสองครั้ง และควรปรับลดแบบแผนการให้ยาเป็นขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 มก. ตามด้วยการให้ยาขนาด 2.5 มก. วันละสองครั้งหากผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การลดขนาดยา (ดูหัวข้อ 6.1.2) การให้ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงควรให้อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนเริ่มการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ (ดูหัวข้อ 4.4.2)

โปรดตรวจสอบให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยา ELIQUIS ตามที่กำหนดก่อนการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ การตัดสินใจเริ่มให้ยาและระยะเวลาในการรักษาควรเป็นไปตามคำแนะนำที่ระบุไว้ในแนวทางปฏิบัติที่มีอยู่ในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเพื่อปรับจังหวะการเต้นของหัวใจให้กลับมาเป็นปกติ

6.11 ทางเลือกในการให้ยา

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาทั้งเม็ดได้ อาจบดยาเม็ด ELIQUIS และผสมเป็นยาแขวนตะกอนในน้ำใน 5% dextrose in water (D5W) หรือน้ำแอปเปิ้ล หรือผสมกับซอสแอปเปิ้ล และให้ผู้ป่วยรับประทานทันที (ดูหัวข้อ 4.3.1) นอกจากนี้ ยังอาจบดยาเม็ด ELIQUIS และผสมเป็นยาแขวนตะกอนในน้ำ หรือ D5W 60 มล. และให้ยาทางสายจากจมูกถึงกระเพาะอาหาร (nasogastric tube) ทันทีที่เตรียมเสร็จ (ดู

หัวข้อ 4.3.1)

ยาเม็ด ELIQUIS ที่บดแล้ว สามารถคงตัวในน้ำ ใน D5W ในน้ำแอปเปิ้ล และซอสแอปเปิ้ล ได้ไม่เกิน 4 ชั่วโมง

7. วิธีการใช้ยา

โดยการรับประทาน

8. ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อสารที่ออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่นใดในตำรับยา
- ผู้ที่กำลังมีภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิก
- โรคตับที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่สัมพันธ์กับทางคลินิก
- ผู้ที่มีรอยโรคหรืออาการที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง ซึ่งอาจรวมถึงแผลในทางเดินอาหารที่เป็นอยู่หรือเพิ่งเป็น การมีเนื้องอกชนิดร้ายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออก การบาดเจ็บที่สมองหรือกระดูกสันหลังที่เพิ่งเป็น การผ่าตัดสมอง กระดูกสันหลัง หรือตาที่เกิดขึ้นเมื่อไม่นานมานี้ อาการเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะที่พึ่งเกิดขึ้น อาการเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร (oesophageal varices) ที่ทราบผลแล้วหรือที่สงสัยว่าจะเป็น ภาวะรูปหลอดเลือดสมองผิดปกติจากการเชื่อมต่อกันของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (vascular aneurysms) หรือความผิดปกติที่สำคัญของหลอดเลือดดำในโพรงกระดูกสันหลังหรือในสมอง
- การรักษาร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นๆ เช่น unfractionated heparin (UFH) ยา heparin ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (enoxaparin, dalteparin เป็นต้น) อนุพันธ์ของ heparin (fondaparinux เป็นต้น) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (warfarin, rivaroxaban, dabigatran เป็นต้น) ยกเว้นในกรณีพิเศษที่ต้องปรับเปลี่ยนสลับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ดูหัวข้อ 6) หรือเมื่อต้องให้ UFH ในขนาดยาที่จำเป็นเพื่อรักษาสภาพของสายสวนหลอดเลือดดำหรือหลอดเลือดแดงส่วนกลางให้เปิดอยู่ (ดูหัวข้อ 10)

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

9.1 ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก (Hemorrhage)

เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น ๆ ต้องสังเกตอาการแสดงของภาวะเลือดออกอย่างละเอียดถี่ถ้วนในผู้ป่วยที่ได้รับยา ELIQUIS ใช้ยา ELIQUIS ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเลือดออกเพิ่มขึ้น เช่น มีภาวะเลือดออกผิดปกติที่เป็นมาแต่กำเนิดหรือเป็นภายหลัง แผลในทางเดินอาหาร เยื่อบุหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ มีความผิดปกติของเกล็ดเลือด

เคยมีประวัติเลือดออกในสมอง มีความดันโลหิตสูงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้ และเพิ่งได้รับการผ่าตัดที่สมอง ไขสันหลัง หรือลูกตา ไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยโรคตับซึ่งมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติและมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ควรหยุดใช้ยา ELIQUIS หากเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง (ดูหัวข้อ 13)

ในกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยมีเลือดออก ให้หยุดใช้ยาและหาสาเหตุของภาวะเลือดออก พิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสม เช่น การผ่าตัดห้ามเลือด หรือการให้พลาสมาสดแช่แข็ง ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ด้วยวิธีการดังกล่าวข้างต้น อาจพิจารณาให้ prothrombin complex concentrate (PCC) หรือ recombinant factor VIIa พบการผันกลับของผลทางเภสัชพลศาสตร์ของ ELIQUIS ซึ่งพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของผลการวิเคราะห์การก่อตัวของ thrombin หลังให้ 4-factor PCC แก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพดี อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีประสบการณ์ทางคลินิกในการให้ผลิตภัณฑ์ 4-factor PCC เพื่อแก้ไขภาวะเลือดออกในผู้ที่ได้รับ ELIQUIS ในปัจจุบันยังไม่มีประสบการณ์ในการให้ recombinant factor VIIa ในผู้ป่วยที่ได้รับยา apixaban

9.2 การหยุดยา ELIQUIS ชั่วคราว

การหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดรวมถึงยา ELIQUIS เนื่องจากภาวะเลือดออก หรือเพื่อรับการผ่าตัดหรือการทำหัตถการที่ invasive ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูงขึ้น ควรหลีกเลี่ยงการหยุดการรักษา หากต้องหยุดใช้ยา ELIQUIS เพื่อต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นการชั่วคราว ควรเริ่มให้ยาต่อโดยเร็วที่สุด

9.3 ภาวะไตทำงานบกพร่อง

9.3.1 การป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

เนื่องจากประสบการณ์ทางคลินิกที่จำกัดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ที่น้อยกว่า 15 มล. ต่อนาที และยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการล้างไต จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ .62.1 และ .43.4)

9.3.2 การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

ไม่มีข้อมูลการใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ .4.34)

9.3.3 การรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

เนื่องจากประสบการณ์ทางคลินิกที่จำกัดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ที่น้อยกว่า 15 มล. ต่อนาที และยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการล้างไต จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.3.4)

9.4 ภาวะตับทำงานบกพร่อง

ไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.3.5)

อาจใช้ยา ELIQUIS ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับน้อยหรือปานกลางได้ (Child Pugh A หรือ B) (ดูหัวข้อ 6.3 และ 4.3.5)

9.5 อันตรกิริยากับสารที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งทั้ง cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) และ P-glycoprotein (P-gp)

สามารถให้ยา ELIQUIS ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งทั้ง Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) และ P-glycoprotein (P-gp) ร่วมด้วย เช่น azole-antimycotics (ได้แก่ ketoconazole, itraconazole, voriconazole และ posaconazole) สารยับยั้งเอนไซม์ HIV protease (ได้แก่ ritonavir) ซึ่งผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้อาจเพิ่มปริมาณยา apixaban ได้ 2 เท่า (ดูหัวข้อ 10)

9.6 อันตรกิริยากับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp

9.6.1 การป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

การใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-gp (ตัวอย่าง เช่น rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital หรือ St. John's Wort) อาจนำไปสู่การลดลงของปริมาณยา apixaban ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ ควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp (ดูหัวข้อ 10)

9.6.2 การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

การใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-gp (ตัวอย่าง เช่น rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital หรือ St. John's Wort) อาจนำไปสู่การลดลงของปริมาณยา apixaban ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ ควรระมัดระวังเมื่อมีการใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp (ดูหัวข้อ 10)

9.6.3 การรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

การใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-gp (ตัวอย่าง เช่น rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital หรือ St. John's Wort) อาจนำไปสู่การลดลงของปริมาณยา apixaban ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ สำหรับการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE) นั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp (ดูหัวข้อ 10) สำหรับการป้องกันการเกิดซ้ำของ DVT และ PE ให้ใช้ความระมัดระวังเมื่อให้ ELIQUIS ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp (ดูหัวข้อ 10)

9.7 อันตรกิริยากับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด

การใช้ยา ELIQUIS ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมทั้ง acetylsalicylic acid (ASA) ร่วมด้วย ไม่แนะนำให้ใช้ยาที่ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดอื่น ๆ หรือยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic agent) อื่น ๆ ร่วมกับการใช้ยา ELIQUIS หลังการผ่าตัด (ดูหัวข้อ 10)

ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่อยู่ในภาวะต้องใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 1 หรือ 2 ชนิดร่วมกันในการรักษา ควรต้องประเมินอย่างระมัดระวังถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่จะได้รับก่อนที่จะใช้ยา ELIQUIS ร่วมในการรักษา จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย atrial fibrillation พบว่าการใช้ร่วมกับ ASA เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงของ apixaban จาก 1.8% ต่อปี เป็น 3.4% ต่อปี และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกของ warfarin จาก 2.7% ต่อปี เป็น 4.6% ต่อปี การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิดร่วมกับ apixaban ในการศึกษานี้มีจำกัด (2.3%)

การศึกษาทางคลินิกโครงการหนึ่งศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ซึ่งมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) และ/หรือได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน (PCI) ร่วมด้วย และมีแผนที่จะรับการรักษาด้วย P2Y12 inhibitor เป็นระยะเวลาหนึ่ง โดยอาจให้ยาร่วมกับหรือไม่ร่วมกับ ASA หรือไม่ก็ได้ และมียาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (ไม่ว่าจะเป็น apixaban หรือ VKA อย่างใดอย่างหนึ่ง) เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์พิจารณาของ ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (Clinically Relevant Non-Major) ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย apixaban (ร้อยละ 24.7 ต่อปี) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย VKA (ร้อยละ 35.8 ต่อปี) การใช้ยาร่วมกับ ASA เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงตามเกณฑ์พิจารณา

ของ ISTH หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM) จากร้อยละ 21.0 ต่อปี เป็นร้อยละ 40.5 ต่อปีเมื่อให้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ไม่ว่าจะเป็น apixaban หรือ VKA) และยา P2Y12 inhibitor หรือกล่าวให้จำเพาะเจาะจงก็คือ การใช้ยาร่วมกับ ASA เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง หรือเหตุการณ์เลือดออกที่ไม่รุนแรงแต่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNM) ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย apixaban จากร้อยละ 16.4 ต่อปี เป็นร้อยละ 33.1 ต่อปี และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วย VKA จากร้อยละ 26.1 ต่อปี เป็นร้อยละ 48.4 ต่อปี

จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหลังจากมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่มีภาวะ atrial fibrillation โดยมีลักษณะของโรคหัวใจและโรคอื่นๆ ร่วมด้วยหลายโรค ซึ่งได้รับ ASA หรือ ASA ร่วมกับ clopidogrel มีรายงานว่าความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ apixaban เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

9.8 การฉีดยาชาทางไขสันหลัง (spinal/epidural anesthesia) หรือการเจาะน้ำไขสันหลัง
การป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

การฉีดยาชาเข้าทางไขสันหลัง (spinal/epidural anesthesia) หรือการเจาะน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านการเกิดลิ่มเลือด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการอุดตันของลิ่มเลือดจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดก้อนเลือดบริเวณเยื่อหุ้มไขสันหลังหรือในช่องไขสันหลังซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดอัมพาตเป็นเวลานานหรืออย่างถาวรได้ ความเสี่ยงดังกล่าวนี้อาจจะเพิ่มขึ้นจากการใส่ catheter ในช่องเชื่อมไขสันหลังหรือภายในช่องไขสันหลังหลังการผ่าตัด หรือจากการใช้ยาที่มีผลต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย การนำ catheter ดังกล่าวออกต้องทำก่อนการให้ยา ELIQUIS ในขนาดแรกเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ชั่วโมง ความเสี่ยงอาจจะเพิ่มขึ้นได้จากการเจาะช่องเยื่อบุไขสันหลังหรือช่องไขสันหลังซ้ำ ๆ ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจติดตามบ่อยครั้งเพื่อสังเกตอาการและอาการแสดงที่บ่งบอกถึงความผิดปกติทางระบบประสาท (เช่น มีอาการชาที่ขาหรือขาอ่อนแรง การทำงานของลำไส้หรือกระเพาะปัสสาวะผิดปกติ) กรณีที่ตรวจพบว่ามีอาการทางระบบประสาท จะต้องรีบทำการวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างเร่งด่วน ก่อนเริ่มให้ยาชาทางระบบประสาทส่วนกลาง แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรพิจารณาระหว่างประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับกับความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือในผู้ป่วยที่จะต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด

9.9 การผ่าตัดกระดูกสะโพกหัก
การป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก

เทียมหรือข้อเข่าเทียม

ไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา apixaban ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกสะโพกหัก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยเหล่านี้

9.10 การใช้ยาในเด็ก

ไม่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ELIQUIS ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 18 ปี จึงยังไม่มีข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้

9.11 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

ยา ELIQUIS ไม่มีผลหรือแทบไม่มีผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

9.12 ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม

ไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ELIQUIS ในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม โดยที่มีหรือไม่มีภาวะ atrial fibrillation ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ELIQUIS ในผู้ป่วยเหล่านี้

9.13 การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอดเฉียบพลัน (Acute PE) ในผู้ป่วยที่การไหลเวียนของเลือดไม่ปกติหรือผู้ป่วยที่ต้องมีการสลายลิ่มเลือด หรือผ่าตัดนำลิ่มเลือดออกจากหลอดเลือดปอด

9.13.1 การรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

ไม่แนะนำให้ใช้ ELIQUIS แทน unfractionated heparin เป็นการรักษาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE) ซึ่งมีการไหลเวียนของเลือดไม่ปกติ (hemodynamic instability) หรือผู้ป่วยที่อาจต้องมีการสลายลิ่มเลือดหรือผ่าตัดนำลิ่มเลือดออกจากหลอดเลือดปอด

9.14 ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการต้านฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome)

ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์โดยตรง (direct acting oral anticoagulants [DOACs]) รวมถึง ELIQUIS สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติของลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่ามีกลุ่มอาการต้านฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome [APS]) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ผลการทดสอบทั้งสามประเภทเป็นบวก (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies และ anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) การรักษาด้วย DOACs อาจจะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มสูงขึ้นของอัตราการเกิดเหตุการณ์การเกิดลิ่มเลือดซ้ำเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาต้านฤทธิ์วิตามิน เค ยังไม่ทราบถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของ ELIQUIS ในผู้ป่วยที่เป็น APS

10. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

10.1 ผลของยาอื่น ๆ ต่อยา apixaban

10.1.1 สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ P-gp

การใช้ยา apixaban ร่วมกับยา ketoconazole (400 มก. วันละครั้ง) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งทั้ง CYP3A4 และ P-gp ทำให้ ค่า AUC เฉลี่ยของยา apixaban เพิ่มขึ้น 2 เท่า และค่า C_{max} เฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.6 เท่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา apixaban เมื่อต้องใช้ร่วมกับยา ketoconazole อย่างไรก็ตาม ควรใช้ยา apixaban ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azole-antimycotics เช่น ketoconazole หรือ สารอื่นที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งทั้ง CYP3A4 และ P-gp ชนิดที่ให้เข้าสู่ร่างกายร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 9.5)

คาดว่ายาที่ไม่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งทั้ง CYP3A4 และ P-gp (เช่น diltiazem, naproxen, clarithromycin, amiodarone, verapamil, quinidine) จะทำให้ระดับความเข้มข้นของ apixaban ในพลาสมาเพิ่มขึ้นได้น้อยกว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา apixaban เมื่อใช้ร่วมกับสารที่ไม่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งทั้ง CYP3A4 และ P-gp ตัวอย่างเช่น diltiazem (360 มก. วันละครั้ง) ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้ง CYP3A4 ในระดับปานกลาง และออกฤทธิ์ยับยั้ง P-gp อย่างอ่อน จะทำให้ค่า AUC เฉลี่ยของ apixaban เพิ่มขึ้น 1.4 เท่าและค่า Cmax เพิ่มขึ้น 1.3 เท่า ในขณะที่ naproxen (500 มก. ครั้งเดียว) ซึ่งเป็นสารมีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ค่า AUC เฉลี่ยและ Cmax ของยา apixaban เพิ่มขึ้น 1.5 และ 1.6 เท่า ตามลำดับ Clarithromycin (500 มก. สองครั้งต่อวัน) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp และเป็นสารที่มีฤทธิ์รุนแรงในการยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ค่าเฉลี่ยของ AUC และ C_{max} ของยา apixaban เพิ่มขึ้น 1.6 เท่าและ 1.4 เท่าตามลำดับ

10.1.2 สารที่ออกฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-gp

การใช้ยา apixaban ร่วมกับยา rifampin ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp พบว่าทำให้ค่า AUC เฉลี่ยและค่า C_{max} ของยา apixaban ลดลงประมาณ 54 และ 42 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ การใช้ยา apixaban ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ P-gp (ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, phenobarbital หรือ St. John's Wort) อาจทำให้ความเข้มข้นของยา apixaban ในพลาสมาลดลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา apixaban ในระหว่างที่ใช้ร่วมกับยาดังกล่าวเพื่อป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม หรือป้องกันภาวะลิ่มเลือดหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกายจากภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังในการใช้ยา apixaban ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp (ดูหัวข้อ 9.6.1 และ 9.6.2)

สำหรับการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันใน

หลอดเลือดแดงปอด (PE) นั้นไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำทั้ง CYP3A4 และ P-gp (ดูหัวข้อ 9.6.3) สำหรับการป้องกันการเกิดซ้ำของ DVT และ PE ควรใช้ยาร่วมกันด้วยความระมัดระวัง (ดูหัวข้อ 9.6.3)

10.1.3 สารต้านการแข็งตัวของเลือด สารยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ (NSAIDs)

หลังจากให้ยา enoxaparin (40 มก. ครั้งเดียว) ร่วมกับยา apixaban (5 มก. ครั้งเดียว) พบว่าฤทธิ์การต้าน FXa เพิ่มขึ้น

เมื่อใช้ยา apixaban ร่วมกับ ASA 325 มก.วันละครั้ง ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

การใช้ยา apixaban ร่วมกับ clopidogrel (75 มก. วันละครั้ง) หรือใช้ร่วมกับ clopidogrel 75 มก. และ ASA 162 มก. วันละครั้ง หรือร่วมกับ prasugrel (60 มก. ตามด้วย 10 มก. วันละครั้ง) ในการศึกษาระยะที่ 1 ไม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ bleeding time อย่างสำคัญ ไม่พบการยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยาต้านเกล็ดเลือดโดยไม่มีการใช้ยา apixaban ร่วมด้วย ค่าของการทดสอบการแข็งตัวของเลือด (PT, INR และ aPTT) ที่เพิ่มขึ้นสอดคล้องกับผลจากการใช้ apixaban เพียงตัวเดียว

Naproxen (500 มก.) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ทำให้ค่า AUC เฉลี่ยและ C_{max} ของยา apixaban ในอาสาสมัครสุขภาพดีเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า และ 1.6 เท่า ตามลำดับ ซึ่งส่งผลให้ค่าการทดสอบการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น สำหรับผลของ naproxen ต่อการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำโดยสาร arachidonic acid นั้นพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง และไม่พบว่าเวลาของการเกิดภาวะเลือดออกที่มีความสำคัญทางคลินิกมีระยะเวลานานขึ้นหลังจากใช้ยา apixaban ร่วมกับยา naproxen

ผู้ป่วย NVAF ที่มีภาวะ ACS และ/หรือได้รับการทำ PCI สามารถรับการรักษาด้วย ELIQUIS ร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดได้ (ดูหัวข้อ 9.7)

อย่างไรก็ตาม ควรใช้ยา ELIQUIS อย่างระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม NSAIDs, ASA หรือยากลุ่ม P2Y12 inhibitor เนื่องจากโดยทั่วไปแล้วยาเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก

ไม่แนะนำให้ใช้ยาอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงร่วมกับยา ELIQUIS ยาดังกล่าวได้แก่

heparin ในรูป unfractionated และอนุพันธ์ของ heparin (รวมทั้ง heparin ชนิดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (LMWH)), oligosaccharides ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง FXa (เช่น fondaparinux), สารยับยั้ง thrombin II โดยตรง (เช่น desirudin), สารสลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent), สารต้าน GPIIb/IIIa receptor, dipyridamole, dextran, sulfinpyrazone, ยาต้านฤทธิ์วิตามินเค และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานอื่นๆ ควรตระหนักไว้ว่าสามารถใช้ heparin ในรูป unfractionated ในขนาดยาที่จำเป็นเพื่อที่จะคงสภาพสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่หรือหลอดเลือดแดงให้เปิดอยู่ (ดูหัวข้อ 9.7)

10.1.4 การรักษาร่วมอื่น ๆ

ไม่พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อใช้ยา apixaban ร่วมกับยา atenolol หรือ famotidine การใช้ยา apixaban 10 มก. ร่วมกับยา atenolol 100 มก. ไม่ก่อให้เกิดผลทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา apixaban ค่า AUC เฉลี่ยและค่า C_{max} ของ apixaban ภายหลังจากใช้ยาทั้งสองตัวนี้ร่วมกันพบว่าลดลง 15 เปอร์เซ็นต์ และ 18 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาตัวเดียว การใช้ยา apixaban 10 มก. ร่วมกับยา famotidine 40 มก. ไม่ส่งผลกระทบต่อ AUC หรือ C_{max} ของยา apixaban

10.1.5 ค่าบ่งชี้ (parameters) ทางห้องปฏิบัติการ

ค่าการทดสอบการแข็งตัวของเลือด (เช่น PT, INR และ aPTT) อาจจะได้รับผลกระทบอันสืบเนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา apixaban (ดูหัวข้อ 4.2) ในขนาดยาที่คาดว่าให้ผลการรักษา พบว่าค่าที่บอกถึงการแข็งตัวของเลือดมีการเปลี่ยนแปลงน้อยและมีความผันแปรสูง (ดูหัวข้อ 4.1)

10.1.6 กลุ่มประชากรเด็ก

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาทำเฉพาะในผู้ใหญ่เท่านั้น

10.2 ผลของยา apixaban ต่อยาอื่น ๆ

จากการศึกษา apixaban ในหลอดทดลอง พบว่าที่ความเข้มข้นของยาซึ่งสูงกว่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของผู้ป่วย apixaban ไม่มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 หรือ CYP3A4 (IC50 มากกว่า 45 ไมโครโมลล่าร์) และมีผลน้อยในการยับยั้ง CYP2C19 (IC50 มากกว่า 20 ไมโครโมลล่าร์) apixaban ที่ความเข้มข้นสูงถึง 20 ไมโครโมลล่าร์ ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 ดังนั้นจึงคาดว่า apixaban ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการขจัดยาของยาที่ใช้ร่วมด้วยหากเป็นยาที่ถูกเมตาบอไลซ์ผ่านทางเอนไซม์เหล่านี้ apixaban ไม่ใช่ตัวยับยั้ง P-gp ที่สำคัญ

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีดังที่ได้อธิบายไว้ด้านล่างนี้ ยา apixaban ไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา digoxin, naproxen หรือ atenolol อย่างมีนัยสำคัญ

Digoxin: การใช้ยา apixaban (20 มก. วันละครั้ง) ร่วมกับยา digoxin (0.25 มก. วันละครั้ง) ซึ่งเป็นซับสเตรทของ P-gp ไม่มีผลต่อ AUC หรือ C_{max} ของยา digoxin ดังนั้น apixaban จึงไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งซับสเตรทโดย P-gp

Naproxen: การใช้ยา apixaban (10 มก.) ครั้งเดียว ร่วมกันกับยา naproxen (500 มก.) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ที่ใช้บ่อย ไม่มีผลต่อ AUC หรือ C_{max} ของยา naproxen

Atenolol: การใช้ยา apixaban (10 มก.) ครั้งเดียว ร่วมกับยา atenolol (100 มก.) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta-blocker ซึ่งใช้บ่อย ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา atenolol

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ข้อมูลการใช้ยา apixaban ในสตรีมีครรภ์มีจำกัด จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่อันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อระบบสืบพันธุ์ ไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ระหว่างการตั้งครรภ์

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่ายา apixaban หรือเมตาบอไลท์ของมันถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ แต่จากข้อมูลในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่ามีการขับยา apixaban ออกทางน้ำนม ในน้ำนมหนูแรท พบอัตราส่วนของยาในน้ำนมต่อในพลาสมาของแม่ในปริมาณที่สูง (C_{max} ประมาณ 8, AUC ประมาณ 30) อาจเพราะว่ายาถูกขนส่งออกสู่น้ำนมโดยการขนส่งแบบ active transportation ดังนั้นจึงไม่สามารถตัดความเสี่ยงที่จะเกิดกับทารกแรกเกิดและทารกได้

ต้องตัดสินใจที่จะหยุดการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเองหรือหยุดใช้ยา apixaban/งดการรักษาด้วยยา apixaban

ภาวะเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งได้รับยา apixaban โดยตรง พบว่ายา apixaban ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ อย่างไรก็ตาม ในลูกหนูเพศเมียของหนูตั้งครรภ์ซึ่งได้ยา apixaban พบว่าความสามารถในการผสมพันธุ์และการสืบพันธุ์ลดลง (ดูหัวข้อ 4.5)

12. อาการไม่พึงประสงค์

12.1 ประสบการณ์ทางคลินิก

12.1.1 การป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

มีการประเมินความปลอดภัยของยา apixaban ในการศึกษาระยะที่ 2 จำนวน 1 การศึกษาและระยะที่ 3 จำนวน 3 การศึกษา ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 5,924 ราย ได้รับการผ่าตัดใหญ่ที่ขา (การผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม) และได้รับยา apixaban 2.5 มก. วันละสองครั้ง เป็นเวลา 38 วัน

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด มีผู้ป่วย 11 เปอร์เซ็นต์ที่ได้รับการรักษาด้วย apixaban 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง แล้วเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ การเกิดภาวะเลือดออกอาจเกิดขึ้นได้ในระหว่างการรักษาด้วยยา apixaban เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย เช่น รอยแผลตามอวัยวะที่มีแนวโน้มทำให้เลือดออก ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ โลหิตจาง ภาวะเลือดออก รอยฟกช้ำ และคลื่นไส้ จากการศึกษาระยะที่ 2 และ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกและข้อเข่าเทียม พบว่าอุบัติการณ์โดยรวมของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของภาวะเลือดออก โลหิตจาง และความผิดปกติของเอนไซม์ transaminases (เช่น ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase) มีจำนวนน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา apixaban เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา enoxaparin ควรแปลผลปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นตามภาวะการผ่าตัด

เช่นเดียวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่นๆ การใช้ยา ELIQUIS อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกแบบแอบแฝงหรือแบบปรากฏชัดจากเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ ซึ่งอาจทำให้เกิดโลหิตจางจากภาวะเลือดออกได้ อาการ อาการแสดง และความรุนแรง จะเปลี่ยนแปลงตามตำแหน่งและระดับความรุนแรงหรือขอบเขตของภาวะเลือดออก (ดูหัวข้อ 9.1 และ 4.4)

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาระยะที่ 2 จำนวน 1 การศึกษาและการศึกษาระยะที่ 3 จำนวน 3 การศึกษา แสดงไว้ในตารางที่ 19 โดยจำแนกตามระบบของอวัยวะ (MedDRA) และตามความถี่ของการเกิด

ตารางที่ 19: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดกระดูก

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง <1/1,000)
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง		
โลหิตจาง (รวมถึงโลหิตจางที่เกิดหลังการผ่าตัดและโลหิตจางจากการเลือดออก และค่าบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง)	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (รวมถึง จำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลง)	
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน		
		ภาวะภูมิไวเกิน
ความผิดปกติทางตา		
		ภาวะมีเลือดออกในตา (รวมถึงเลือดออกที่เยื่อบุตา)
ความผิดปกติทางหลอดเลือด		
ภาวะเลือดออก (รวมถึงก้อนเลือดและเลือดออกที่ช่องคลอดและที่ท่อปัสสาวะ)	ความดันโลหิตต่ำ (รวมถึงความดันโลหิตต่ำจากการทำหัตถการ)	
ความผิดปกติทางการหายใจ ช่องปอด และช่องอก		
	เลือดกำเดา	ไอเป็นเลือด
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้		
คลื่นไส้	เลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ (รวมถึงอาเจียนออกมาเป็นเลือดและอุจจาระดำ) ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสด	เลือดออกทางทวารหนัก เลือดออกที่เหงือก
ความผิดปกติทางตับและทางเดินน้ำดี		

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง <1/1,000)
	ระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น (รวมถึงระดับ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น และมีระดับผิดปกติ) ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น ระดับเอนไซม์ gamma-glutamyltransferase เพิ่มขึ้น ผลทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase ในเลือดสูงขึ้น bilirubin ในเลือดสูงขึ้น	
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		
		เลือดออกในกล้ามเนื้อ
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ		
	ปัสสาวะเป็นเลือด (รวมถึงค่าบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง)	
การบาดเจ็บ การเกิดพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ		
แผลฟกช้ำ	การมีเลือดออกหลังการผ่าตัด (รวมถึงเลือดออกในเนื้อเยื่อภายหลังการทำหัตถการ บาดแผลเลือดออก เลือดออกที่ตำแหน่งที่มีการแทงเข็มเข้าในเส้นเลือดและเลือดออกตำแหน่งที่สอดท่อยาง) บาดแผลมีสารคัดหลั่ง เลือดออกบริเวณลงมีดผ่าตัด (ได้แก่ เลือดออกในตำแหน่งที่ลงมีดผ่าตัด) ภาวะเลือดออกจากการผ่าตัด	

12.1.2 การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย: จากภาวะ Atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (NVAF)

มีการประเมินความปลอดภัยของยา apixaban ในการศึกษา ARISTOTLE และ AVERROES โดยมีผู้ป่วย 11,284 ราย ได้รับ apixaban ขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง และ ผู้ป่วย 602 รายได้รับยาขนาด 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วย 9,375 รายได้รับยาเท่ากับหรือมากกว่า 12 เดือน และ 3,369 ราย ได้รับยาเท่ากับหรือ

มากกว่า 24 เดือน ในการศึกษา ARISTOTLE ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ได้รับ apixaban คือ 89.2 สัปดาห์ และ warfarin คือ 87.5 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วยปีรวม (total patient year) ของการได้รับ apixaban คือ 15,534 และ warfarin คือ 15,184 ในการศึกษา AVERROES ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มคือประมาน 59 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วยปีรวม ของการได้รับ apixaban คือ 3193 และ ASA คือ 3150

จากการศึกษา ARISTOTLE อัตราการหยุดยาเนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จาก apixaban คือ 1.8% และจาก warfarin คือ 2.6% และจากการศึกษา AVERROES อัตราการหยุดยาเนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จาก apixaban คือ 1.5% และจาก ASA คือ 1.3% อุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin จากการศึกษา ARISTOTLE (24.3% เทียบกับ 31.0%) และใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban เปรียบเทียบกับ ASA จากการศึกษา AVERROES (9.6% เทียบกับ 8.5%)

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา ARISTOTLE และ AVERROES แสดงไว้ในตารางที่ 20 โดยจำแนกตามระบบของอวัยวะ (MedDRA) และตามความถี่ของการเกิด ความถี่ของการเกิดในตารางที่ 17 มาจากความถี่ที่พบในการศึกษา ARISTOTLE ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา AVERROES สอดคล้องกับที่พบในการศึกษา ARISTOTLE

ตารางที่ 20: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในผู้ป่วย NVAF

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง <1/1,000)
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน		
	ภาวะภูมิไวเกิน (รวมถึงการแพ้ยา เช่น ผื่นผิวหนัง และ ปฏิกิริยา anaphylactic เช่น บวมจากการแพ้)	
ความผิดปกติทางระบบประสาท		
	เลือดออกในสมอง เลือดออกในกะโหลกศีรษะและในช่องไขสันหลัง (รวมถึงก้อนเลือดใต้เยื่อหุ้มสมอง เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง และก้อนเลือดในช่องไขสันหลัง)	
ความผิดปกติทางตา		

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง <1/1,000)
ภาวะมีเลือดออกในตา (รวมถึงเลือดออกที่เยื่อบุตาขาว)		
ความผิดปกติทางหลอดเลือด		
ภาวะเลือดออกอื่นๆ พบก้อนเลือด	เลือดออกในช่องท้อง	
ความผิดปกติทางการหายใจ ช่องปอด และช่องอก		
เลือดกำเดา	ไอเป็นเลือด	เลือดออกในทางเดินหายใจ (รวมถึงเลือดออกในถุงลมปอด เลือดออกในกล่องเสียง และ เลือดออกในคอหอย)
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้		
เลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ (รวมถึงอาเจียนออกมาเป็นเลือดและอุจจาระดำ) เลือดออกในลำไส้ตรง เลือดออกที่เหงือก	เลือดออกจากริดสีดวงทวาร ถ่ายเป็นเลือด เลือดออกในช่องปาก	เลือดออกหลังเยื่อบุช่องท้อง
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ		
ปัสสาวะเป็นเลือด		
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และเต้านม		
	เลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด เลือดออกในระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ	
ความผิดปกติทั่วไปและตำแหน่งที่ฉีดยา		
	เลือดออกบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา	
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
	ตรวจพบเลือดในอุจจาระ	
การบาดเจ็บ การเกิดพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ		
รอยฟกช้ำ	เลือดออกจากการบาดเจ็บ เลือดออกหลังการผ่าตัด เลือดออกจากแผลผ่าตัด	

12.1.3 การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

มีการประเมินความปลอดภัยของ apixaban ในการศึกษา AMPLIFY และ AMPLIFY-EXT ซึ่งมีผู้ป่วย เข้าร่วมการศึกษา 2,676 รายได้รับ apixaban 10 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วย 3,359 รายได้รับ apixaban 5 มก. วันละ 2 ครั้ง และผู้ป่วย 840 รายได้รับ apixaban 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการศึกษา AMPLIFY ช่วงเวลาเฉลี่ยที่ได้รับ apixaban คือ 154 วัน และเวลาเฉลี่ยที่ได้รับ enoxaparin/warfarin คือ 152 วัน สำหรับการศึกษา AMPLIFY-EXT ช่วงเวลาเฉลี่ยที่ได้รับ apixaban ประมาณ 330 วัน และช่วงเวลาเฉลี่ยที่ได้รับยาหลอกคือ 312 วัน

ในการศึกษา AMPLIFY พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban 417 ราย (15.6%) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ enoxaparin/warfarin 661 ราย (24.6%) อัตราการหยุดยาอันเนื่องมาจากภาวะเลือดออกเท่ากับ 0.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban เปรียบเทียบกับ 1.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับ enoxaparin/warfarin

ในการศึกษา AMPLIFY-EXT พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban 219 ราย (13.3%) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 72 ราย (8.7%) อัตราการหยุดยาอันเนื่องมาจากภาวะเลือดออกประมาณ 1% ในผู้ป่วยที่ได้รับ apixaban เปรียบเทียบกับ 0.4% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (เท่ากับหรือมากกว่า 1%) ได้แก่ เลือดออกที่เหงือก เลือดกำเดา รอยฟกช้ำ ปัสสาวะเป็นเลือด ก้อนเลือด และประจำเดือนมาก

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในการศึกษา AMPLIFY และ AMPLIFY-EXT แสดงไว้ในตารางที่ 21 โดยจำแนกตามระบบของอวัยวะ (MedDRA) และตามความถี่ของการเกิด

ตารางที่ 21: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา VTE

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง < 1/1,000)
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง		
		โลหิตจางจากเลือดออก เลือดออกง่าย ก้อนเลือดคั่งโดยไม่ทราบสาเหตุ

ตารางที่ 21: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา VTE

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง < 1/1,000)
ความผิดปกติทางระบบประสาท		
		เลือดออกในสมอง หลอดเลือดสมองแตก
ความผิดปกติทางตา		
	เลือดออกที่เยื่อบุตา	เลือดออกในตา เลือดออกที่จอตา เลือดออกในส่วนตาขาว เลือดออกในวุ้นตา
ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน		
		เลือดออกในหู
ความผิดปกติทางหัวใจ		
		เลือดออกในเยื่อหุ้มหัวใจ
ความผิดปกติทางหลอดเลือด		
พบก้อนเลือด		เลือดออก ก้อนเลือดคั่งภายในช่องท้อง ช็อกจากภาวะเลือดออก
ความผิดปกติทางการหายใจ ช่องปอด และช่องอก		
เลือดกำเดา	ไอเป็นเลือด	เลือดออกในถุงลมปอด
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้		
เลือดออกที่เหงือก	เลือดออกในไส้ตรง ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสด เลือดออกจากริดสีดวงทวาร เลือดออกในทางเดินอาหาร อาเจียนเป็นเลือด	อุจจาระดำ เลือดออกที่ทวารหนัก เลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร เลือดออกในช่องปาก ก้อนเลือดคั่งที่ผนังช่องท้อง Mallory-Weiss syndrome เลือดออกในกระเพาะอาหาร เลือดออกจากแผลเปบติก เลือดออกในลำไส้เล็ก
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		
	เลือดออกใต้ผิว เลือดออกที่	จุดเลือดออก จ้ำเขียวบน

ตารางที่ 21: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา VTE

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง < 1/1,000)
	ผิวหนัง	ผิวหนัง มีแนวโน้มเลือดออกใต้ผิวหนังมากขึ้น ตุ่มพองเลือด เลือดออกจากแผลที่ผิวหนัง
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		
		เลือดออกในกล้ามเนื้อ
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ		
ปัสสาวะเป็นเลือด		เลือดออกในทางเดินปัสสาวะ
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และเต้านม		
ประจำเดือนมาก	เลือดออกในช่องคลอด ประจำเดือนมาไม่ปกติ	ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ นานและมาก เลือดออกในมดลูก เลือดออกที่อวัยวะเพศ ก้อนเลือดคั่งในเต้านม มีเลือดปนน้ำอสุจิ เลือดออกในวัยหมดประจำเดือน
ความผิดปกติทั่วไปและตำแหน่งที่ฉีดยา		
	ก้อนเลือดคั่งที่ตำแหน่งฉีดยา ก้อนเลือดคั่งที่ตำแหน่งแทงหลอดเลือด	เลือดออกที่ตำแหน่งฉีดยา ก้อนเลือดคั่งที่ตำแหน่งคาเข็ม
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
	มีเลือดในปัสสาวะ ตรวจพบเลือดในอุจจาระ	พบเลือดในอุจจาระ ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ
การบาดเจ็บ การเกิดพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ		
รอยฟกช้ำ	เลือดออกจากบาดแผล เลือดออกหลังจากทำหัตถการ เลือดคั่งจากการบาดเจ็บ	ก้อนเลือดคั่งในกระบอกตา หลอดเลือดโป่งพองเทียม ก้อนเลือดคั่งใต้ผิวหนัง เลือดออกขณะทำหัตถการ ก้อนเลือดคั่งหลังทำหัตถการ ปัสสาวะเป็นเลือดหลังทำ

ตารางที่ 21: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา VTE

พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)	พบได้น้อย (≥1/10,000 ถึง < 1/1,000)
		หัตถการ ก้อนเลือดคั่งนอกชั้นดูรา ก้อนเลือดคั่งในไตเลือดออกใต้ชั้นดูรา

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ไม่มียาแก้พิษสำหรับยา ELIQUIS การได้รับยา ELIQUIS เกินขนาด อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุม ซึ่งอาสาสมัครสุขภาพดีได้รับยา apixaban โดยการรับประทานในขนาดไม่เกิน 50 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3-7 วัน (25 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน หรือ 50 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องทางคลินิก

การให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ภายใน 2 และ 6 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา apixaban 20 มก. สามารถลดค่าเฉลี่ย AUC ของ apixaban ได้ 50% และ 27% ตามลำดับ และไม่มีผลกระทบต่อ C_{max} การให้ผงถ่านดังกล่าวภายใน 2 และ 6 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา apixaban พบว่าทำให้ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ apixaban ลดจาก 13.4 ชั่วโมง (เมื่อรับประทานยา apixaban อย่างเดียว) ลงมาเป็น 5.3 และ 4.9 ชั่วโมง ตามลำดับ ดังนั้นการให้ผงถ่านอาจมีประโยชน์ในการรักษาการได้รับ apixaban เกินขนาดหรือการได้รับยาโดยไม่ได้ตั้งใจ

การล้างไตไม่น่าจะเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาการได้รับยา apixaban เกินขนาด (ดูหัวข้อ 4.3.4)

14. สภาวะการเก็บรักษา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

ยาเม็ดขนาด 2.5 มก.: กล่องบรรจุแผงยา (blisters) Alu-PVC/PVDC กล่องละ 30 เม็ด (บรรจุ 3 แผง ๆ ละ 10 เม็ด) หรือกล่องละ 60 เม็ด (บรรจุ 6 แผง ๆ ละ 10 เม็ด)

ยาเม็ดขนาด 5 มก.: กล่องบรรจุแผงยา (blisters) Alu-PVC/PVDC กล่องละ 20 เม็ด (บรรจุ 2 แผง ๆ ละ 10 เม็ด) กล่องละ 30 เม็ด (บรรจุ 3 แผง ๆ ละ 10 เม็ด) หรือกล่องละ 60 เม็ด (บรรจุ 6 แผง ๆ ละ 10 เม็ด)

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

27 มีนาคม 2568

หมายเหตุ: Rotachrom® คือ ชื่อการค้าที่จดทะเบียนของ Diagnostica Stago

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกความแรง)

ELIQUIS™

1. Product name

ELIQUIS™

2. Name and strength of active ingredient(s)

ELIQUIS film-coated tablets are available for oral administration in strengths of 2.5 mg and 5 mg of apixaban with the following inactive ingredients: anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, and magnesium stearate. The film coating contains lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and yellow iron oxide (2.5 mg tablets) or red iron oxide (5 mg tablets).

3. Product description

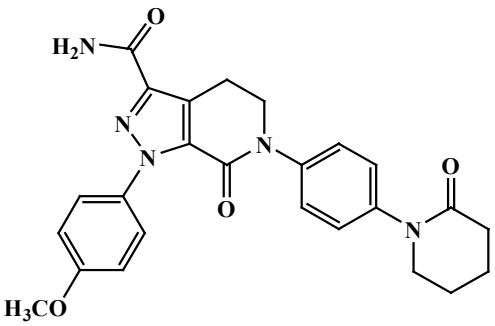
Tablet 2.5 mg: Yellow, round, biconvex film-coated tablets debossed with 893 on one side and 2½ on the other side.

Tablet 5 mg: Pink, oval, biconvex film-coated tablet debossed with 894 on one side and 5 on the other side.

4. Pharmacodynamics/Pharmacokinetics

4.1 Pharmacodynamics

Apixaban, a selective inhibitor of the coagulation factor Xa (FXa), is chemically described as 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide. Its molecular formula is $C_{25}H_{25}N_5O_4$, which corresponds to a molecular weight of 459.5. Apixaban has the following structural formula:



Apixaban is a white to pale yellow powder. At physiological pH (1.2 - 6.8), apixaban does not ionize; its aqueous solubility across the physiological pH range is ~0.04 mg/mL.

The pharmacodynamic effects of apixaban are reflective of the mechanism of action (FXa inhibition). As a result of FXa inhibition, apixaban prolongs clotting tests such as prothrombin time (PT), INR and activated partial thromboplastin time (aPTT). Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose are small and subject to a high degree of variability. They are not recommended to assess the pharmacodynamic effects of apixaban. In the thrombin generation assay, apixaban reduced endogenous thrombin potential, a measure of thrombin generation in human plasma.

Apixaban also demonstrates anti-FXa activity as evident by reduction in FXa enzyme activity in the Rotachrom® Heparin chromogenic assay data from clinical studies. Anti-FXa activity exhibits a close direct linear relationship with apixaban plasma concentration, reaching maximum values at the time of apixaban peak plasma concentrations. The relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity is linear over a wide dose range of apixaban. The dose- and concentration-related changes observed following apixaban administration are more pronounced, and less variable, with anti-FXa activity compared with clotting tests.

Table 1 below shows the predicted steady-state exposure and anti-Factor Xa activity for each indication. In patients taking apixaban for the prevention of venous thromboembolic events (VTE) following hip or knee replacement surgery, the results demonstrate a less than 1.6-fold fluctuation in peak-to-trough levels. In non-valvular atrial fibrillation patients taking apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism, the results demonstrate a less than 1.7-fold fluctuation in peak-to-trough levels. In patients taking apixaban for the treatment of VTE or prevention of recurrence of VTE, the results demonstrate a less than 2.2-fold fluctuation in peak-to-trough levels.

Table 1: Predicted Apixaban Steady-state Exposure (ng/mL) and Anti-FXa Activity (IU/mL)

	Apix. C_{max}	Apix. C_{min}	Apix. Anti-FXa Activity Max	Apix. Anti-FXa Activity Min
	Median [5th, 95th Percentile]			
Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery				
2.5 mg BID	77 [41, 146]	51 [23, 109]	1.3 [0.67, 2.4]	0.84 [0.37, 1.8]
Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF				
2.5 mg BID*	123 [69, 221]	79 [34, 162]	1.8 [1.0, 3.3]	1.2 [0.51, 2.4]
5 mg BID	171 [91, 321]	103 [41, 230]	2.6 [1.4, 4.8]	1.5 [0.61, 3.4]
Treatment of VTE				
2.5 mg BID	67 [30, 153]	32 [11, 90]	1.1 [0.47, 2.4]	0.51 [0.17, 1.4]
5 mg BID	132 [59, 302]	63 [22, 177]	2.1 [0.93, 4.8]	1.0 [0.35, 2.8]
10 mg BID	251 [111, 572]	120 [41, 335]	4.0 [1.8, 9.1]	1.9 [0.65, 5.3]

* Dose adjusted population based on 2 of 3 dose reduction criteria in the ARISTOTLE study.

Although treatment with apixaban does not require routine monitoring of exposure, a calibrated quantitative anti-FXa assay may be useful in situations where knowledge of apixaban exposure may help to inform clinical decisions.

4.2 Mechanism of action

Apixaban is a potent, oral, reversible, direct and highly selective active site inhibitor of FXa. It does not require antithrombin III for antithrombotic activity. Apixaban inhibits free and clot-bound FXa, and prothrombinase activity. Apixaban has no direct effects on platelet aggregation, but indirectly inhibits platelet aggregation induced by thrombin. By inhibiting FXa, apixaban prevents thrombin generation and thrombus development. Preclinical studies of apixaban in animal models have demonstrated antithrombotic efficacy in the prevention of arterial and venous thrombosis at doses that preserved hemostasis.

4.3 Pharmacokinetics

4.3.1 Absorption

The absolute bioavailability of apixaban is approximately 50% for doses up to 10 mg. Apixaban is rapidly absorbed with maximum concentrations (C_{max}) appearing 3 to 4 hours after tablet intake. Intake with food does not affect apixaban AUC or C_{max} at the 10 mg dose. Apixaban can be taken

with or without food. Apixaban demonstrates linear pharmacokinetics with dose proportional increases in exposure for oral doses up to 10 mg. At doses ≥25 mg, apixaban displays dissolution limited absorption with decreased bioavailability. Apixaban exposure parameters exhibit low to moderate variability reflected by a within-subject and inter-subject variability of ~20% CV and ~30% CV, respectively.

Following oral administration of 10 mg of apixaban as 2 crushed 5 mg tablets suspended in 30 mL of water, exposure was comparable to exposure after oral administration of 2 intact 5 mg tablets. Following oral administration of 10 mg of apixaban as 2 crushed 5 mg tablets mixed with 30 g of applesauce, the C_{max} and AUC were 21% and 16% lower, respectively, when compared to administration of 2 intact 5 mg tablets.

Following administration of a crushed 5 mg apixaban tablet suspended in 60 mL of D5W and delivered via a nasogastric tube, exposure was similar to exposure seen in other clinical trials involving healthy subjects receiving a single oral 5 mg apixaban tablet dose.

4.3.2 Distribution

Plasma protein binding in humans is approximately 87%. The volume of distribution (Vss) is approximately 21 liters.

4.3.3 Metabolism and elimination

Apixaban has multiple routes of elimination. Of the administered apixaban dose in humans, approximately 25% was recovered as metabolites, with the majority recovered in feces. Renal excretion of apixaban accounts for approximately 27% of total clearance. Additional contributions from biliary and direct intestinal excretion were observed in clinical and nonclinical studies, respectively.

Apixaban has a total clearance of about 3.3 L/h and a half-life of approximately 12 hours.

O-demethylation and hydroxylation at the 3-oxopiperidinyl moiety are the major sites of biotransformation. Apixaban is metabolized mainly via CYP3A4/5 with minor contributions from CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, and 2J2. Unchanged apixaban is the major drug-related component in human plasma with no active circulating metabolites present. Apixaban is a substrate of transport proteins, P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP).

4.3.4 Renal impairment

There was no impact of impaired renal function on peak concentration of apixaban. There was an increase in apixaban exposure correlated to decrease in renal function, as assessed via measured creatinine clearance. In individuals with mild (creatinine clearance 51–80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30–50 mL/min) and severe (creatinine clearance 15-29 mL/min) renal impairment, apixaban plasma concentrations (AUC) were increased 16, 29, and 44%, respectively, compared to individuals with normal creatinine clearance. Renal impairment had no evident effect on the relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity. No dose adjustment is necessary in patients with mild, moderate or severe renal impairment, except as described in Section 6.1.2.

In subjects with end-stage renal disease (ESRD), the AUC of apixaban was increased by 36% when a single dose of apixaban 5 mg was administered immediately after hemodialysis, compared to that seen in subjects with normal renal function. Hemodialysis, started two hours after administration of a single dose of apixaban 5 mg, decreased apixaban AUC by 14% in these ESRD subjects, corresponding to an apixaban dialysis clearance of 18 mL/min.

4.3.5 Hepatic impairment

Apixaban has not been studied in patients with severe hepatic impairment or active hepatobiliary disease. Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see section 9.4).

In a study comparing subjects with mild and moderate hepatic impairment (classified as Child Pugh A and B, respectively) to healthy control subjects, the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban 5 mg were not altered in subjects with hepatic impairment. Changes in anti-FXa activity and INR were comparable between subjects with mild to moderate hepatic impairment and healthy subjects. No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment; however, given the limited number of subjects studied, caution is advised when using ELIQUIS in this population (see sections 6.3 and 9.4).

4.3.6 Elderly

Elderly patients (above 65 years) exhibited higher plasma concentrations than younger patients, with mean AUC values being approximately 32% higher. No dose adjustment is required, except as described in Section 6.1.2.

4.3.7 Gender

Exposure to apixaban was approximately 18% higher in females than in males. No dose adjustment is required.

4.3.8 Ethnic origin and race

The results across phase 1 studies showed no discernible difference in apixaban pharmacokinetics between White/Caucasian, Asian and Black/African American subjects. Findings from a population pharmacokinetic analysis in patients who received apixaban were generally consistent with the phase 1 results. No dose adjustment is required.

4.3.9 Body weight

Compared to apixaban exposure in subjects with body weight of 65 to 85 kg, body weight >120 kg was associated with approximately 30% lower exposure and body weight <50 kg was associated with approximately 30% higher exposure. No dose adjustment is required, except as described in Section 6.1.2.

4.3.10 Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship between apixaban plasma concentration and several PD endpoints (anti-FXa activity, INR, PT, aPTT) has been evaluated after administration of a wide range of doses (0.5-50 mg). The relationship between apixaban plasma concentration and anti-FXa activity was best described by a linear model. The PK/PD relationship observed in patients who received apixaban in Phase 2 or Phase 3 clinical trials was consistent with that established in healthy subjects.

4.4 Clinical trial information

4.4.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

The apixaban clinical program was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the prevention of VTE in a broad range of adult patients undergoing elective hip or knee replacement. A total of 8464 patients were randomized in two pivotal, double-blind, multi-national studies, comparing apixaban 2.5 mg given orally twice daily or enoxaparin 40 mg once daily. Included in this total were 1262 patients of age 75 or older, 1004 patients with low body weight ($\leq$60 kg), 1495 patients with BMI $\geq$33 kg/m^2 and 437 patients with severe or moderate renal impairment. The ADVANCE-3 study included 5407 patients undergoing elective hip replacement, and the ADVANCE-2 study included 3057 patients undergoing elective knee replacement. Subjects received either apixaban 2.5 mg given orally twice daily (po bid) or enoxaparin 40 mg

administered subcutaneously once daily (sc od). The first dose of apixaban was given 12 to 24 hours post-surgery, whereas enoxaparin was started 9 to 15 hours prior to surgery. Both apixaban and enoxaparin were given for 32-38 days in the ADVANCE-3 study and for 10-14 days in the ADVANCE-2 study.

Apixaban demonstrated a statistically superior reduction in the primary endpoint, a composite of all VTE/all cause death, and in the Major VTE endpoint, a composite of proximal DVT, non-fatal PE, and VTE-related death, compared to enoxaparin in both elective hip or knee replacement surgery (see Table 2).

Table 2: Efficacy results from pivotal phase III studies

Study	**ADVANCE-3 (hip)**			**ADVANCE-2 (knee)**		
Study treatment Dose Duration of treatment	Apixaban 2.5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc od 35 ± 3 d	p-value	Apixaban 2.5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od 12 ± 2 d	p-value
Total VTE/all-cause death						
Number of events/subjects	27/1949	74/1917		147/976	243/997	
Event Rate	1.39%	3.86%	<0.0001	15.06%	24.37%	<0.0001
Relative Risk 95% CI	0.36 (0.22, 0.54)			0.62 (0.51, 0.74)		
Major VTE						
Number of events/subjects	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199	
Event Rate	0.45%	1.14%	0.0107	1.09%	2.17%	0.0373
Relative Risk 95% CI	0.40 (0.15, 0.80)			0.50 (0.26, 0.97)		

The safety endpoints of major bleeding, the composite of major and clinically relevant non-major (CRNM) bleeding, and all bleeding showed similar rates for patients treated with apixaban 2.5 mg compared with enoxaparin 40 mg (see Table 3). All the bleeding criteria included surgical site bleeding.

In both Phase III studies, bleeding was assessed beginning with the first dose of double-blind study drug, which was either enoxaparin or injectable placebo, given 9 to 15 hours before surgery. Bleeding during the treatment period included events that occurred before the first dose of apixaban, which was given 12-24 hours after surgery. Bleeding during the post-surgery treatment period only included events occurring after the first dose of study drug after surgery. Over half the occurrences of major bleeding in the apixaban group occurred prior to the first dose of apixaban. Table 3 shows the bleeding results from the treatment period and the post-surgery treatment period.

Table 3: Bleeding results from pivotal phase III studies*

	ADVANCE-3		ADVANCE-2	
	Apixaban 2.5 mg po bid 35 ± 3 d	Enoxaparin 40 mg sc od 35 ± 3 d	Apixaban 2.5 mg po bid 12 ± 2 d	Enoxaparin 40 mg sc od 12 ± 2 d
All treated	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
Treatment Period				
Major	22 (0.8%)	18 (0.7%)	9 (0.6%)	14 (0.9%)
Fatal	0	0	0	0
Major + CRNM	129 (4.8%)	134 (5.0%)	53 (3.5%)	72 (4.8%)
All	313 (11.7%)	334 (12.6%)	104 (6.9%)	126 (8.4%)
Post-surgery Treatment Period				
Major	9 (0.3%)	11 (0.4%)	4 (0.3%)	9 (0.6%)
Fatal	0	0	0	0
Major + CRNM	96 (3.6%)	115 (4.3%)	41 (2.7%)	56 (3.7%)
All	261 (9.8%)	293 (11.0%)	89 (5.9%)	103 (6.8%)

* All the bleeding criteria included surgical site bleeding.

4.4.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

The clinical program was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in patients suitable for VKA (ARISTOTLE) and in patients unsuitable for VKA (AVERROES). Both studies were active-controlled (vs warfarin in ARISTOTLE and vs ASA in AVERROES), randomized, double-blind, parallel-arm, multi-national trials in patients with non-valvular, persistent, paroxysmal, or permanent atrial fibrillation (AF) or atrial flutter (AFl) and one or more of the following additional risk factors:

- prior stroke or transient ischemic attack (TIA) (also prior systemic embolism in ARISTOTLE)
- age ≥75 years
- arterial hypertension requiring treatment
- diabetes mellitus
- heart failure ≥New York Heart Association Class 2
- decreased left ventricular ejection fraction (LVEF)
- documented peripheral arterial disease (AVERROES only)

Table 4: Patient demographic characteristics in the clinical studies

	ARISTOTLE	AVERROES
Randomized Subjects	18201	5598
Mean Age	69.1	69.9
≥65 years	69.9%	69.3%
≥75 years	31.2%	33.8%
Gender		
Male	64.7%	58.5%
Female	35.3%	41.5%
Race		
White/Caucasian	82.6%	78.6%
Asian	14.5%	19.4%
Black/African American	1.2%	0.6%
Prior stroke or TIA	18.6%	13.6%
Hypertension	87.4%	86.4%
Diabetes	25.0%	19.6%
Heart failure	(or LVEF ≤40%) 35.4%	(or LVEF ≤35%) 33.7%
Mean $CHADS_2$ Score	2.1	2.0
$CHADS_2$ ≤1	34.0%	38.3%
$CHADS_2$=2	35.8%	35.2%
$CHADS_2$ ≥3	30.2%	26.5%

ARISTOTLE Study: Patients were randomized to treatment with apixaban 5 mg orally twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients, 4.7%) or warfarin (target INR range 2.0-3.0) and followed for a median of 89.86 weeks for apixaban and 87.79 weeks for warfarin. The apixaban 2.5 mg twice daily dose was assigned to patients with at least 2 of the following characteristics:

age ≥80 years, body weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L). 43% were VKA naive, defined as not previously received or have received ≤30 consecutive days of treatment with warfarin or another VKA. Coronary artery disease was present in 33.2% of patients.

For patients randomized to warfarin, the median percentage of time in therapeutic range (INR 2-3) was 66%.

The primary objective of the study was to determine if apixaban 5 mg twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients) was non-inferior to warfarin for the prevention of stroke (ischemic, hemorrhagic, or unspecified) and systemic embolism. Assessments of superiority of apixaban versus warfarin were also prespecified for the primary endpoint and for death due to any cause.

The key study outcomes were prespecified and tested in a sequential, hierarchical manner to conserve overall type 1 error. Apixaban was tested compared to warfarin for: (1) non-inferiority on the composite endpoint of stroke and systemic embolism, (2) superiority on the composite endpoint of stroke and systemic embolism, (3) superiority on major bleeding, and (4) superiority on all-cause death.

In the study, apixaban achieved statistically significant superiority in the primary endpoint of prevention of stroke (hemorrhagic or ischemic) and systemic embolism (see Table 5 and Figure 1). Statistically significant superiority was also achieved in all-cause death (see Table 5), Numeric reductions were observed for both CV and non-CV deaths.

Apixaban reduced the incidence of strokes compared to warfarin within each stroke severity category, including less severe strokes (Rankin score 0 to 2, HR=0.89 [CI=0.64, 1.26]) and the more clinically important fatal or disabling strokes (Rankin score 3 to 6, HR=0.71 [CI=0.54, 0.94]). The reduction in the stroke and systemic embolism incidence was seen regardless of the stroke risk at entry as categorized by $CHADS_2$ score.

Table 5: Key Efficacy Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation in the ARISTOTLE Study

	Apixaban N=9120 n (%/yr)	**Warfarin N=9081 n (%/yr)**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**P-Value**
Stroke or systemic embolism*	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0114
Stroke				
Ischemic or undetermined	162 (0.97)	175 (1.05)	0.92 (0.74, 1.13)	
Hemorrhagic	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
Systemic embolism	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	
All-cause death*†	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80, 1.00)	0.0465

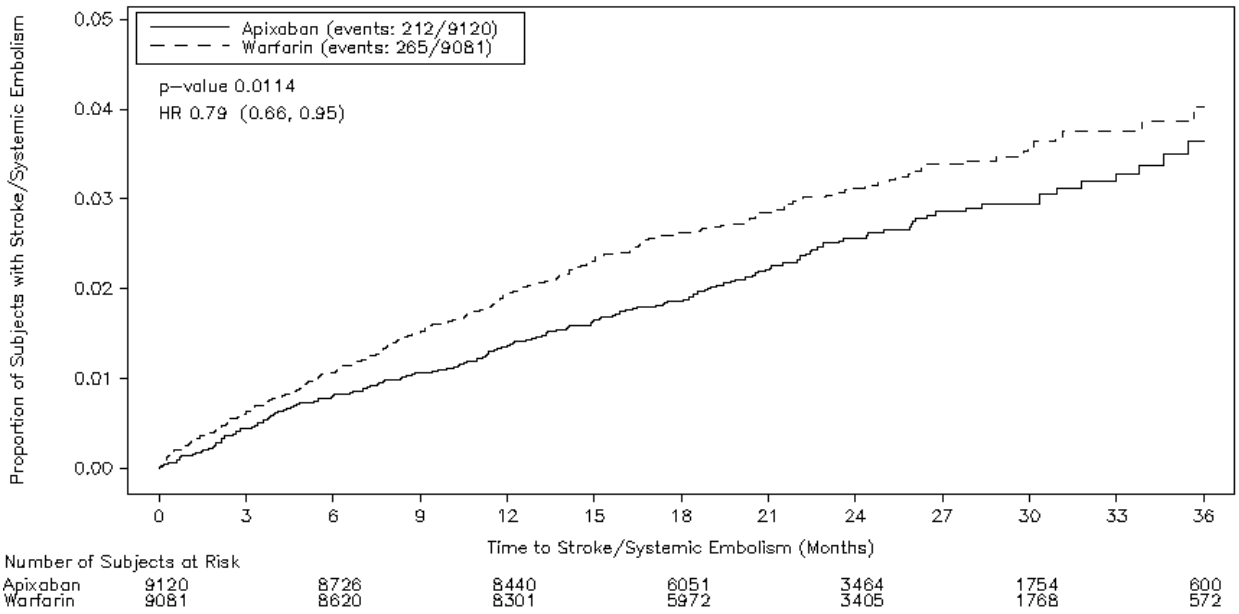
* Assessed by sequential testing strategy for superiority designed to control the overall type I error in the trial.

† Secondary endpoint.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

The rate of myocardial infarction was similar between the apixaban and warfarin treatment groups (0.53%/year and 0.61%/year, respectively).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve Estimate of Time to First Stroke or Systemic Embolism in the ARISTOTLE study



Centers were ranked *post hoc* by the percentage of time that warfarin-treated patients were in therapeutic range (INR 2-3). Findings for stroke/systemic embolism, major bleeds, and all-cause mortality are shown for centers above and below the median level of INR control in Table 6. The benefits of apixaban relative to warfarin were consistent in patients enrolled at centers with INR control below or above the median.

Table 6: Center INR Control in the ARISTOTLE Study

	Centers with INR control below the median of 66% Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	Centers with INR control above the median of 66% Hazard Ratio (95% Confidence Interval)
Stroke/systemic embolism	0.78 (0.62, 0.98)	0.81 (0.61, 1.08)
Major bleed	0.56 (0.45, 0.70)	0.82 (0.68, 1.00)
All-cause mortality	0.86 (0.74, 1.00)	0.93 (0.79, 1.10)

AVERROES Study: Patients were randomized to treatment with apixaban 5 mg orally twice daily (or 2.5 mg twice daily in selected patients, 6.4%) or ASA 81 to 324 mg once daily. The selection of an ASA dose of 81, 162, 243, or 324 mg was at the discretion of the investigator with 90.5% of subjects receiving either an 81 mg (64.3%) or 162 mg (26.2%) dose at randomization.

In the study, VKA therapy had been tried but discontinued in 40% of patients prior to enrollment. Common reasons for unsuitability for VKA therapy in the AVERROES study included unable/unlikely to obtain INRs at requested intervals (42.6%), patient refused treatment with VKA (37.4%), $CHADS_2$ score = 1 and physician did not recommend VKA (21.3%), patient could not be relied on to adhere to VKA medication instruction (15.0%), and difficulty/expected difficulty in contacting patient in case of urgent dose change (11.7%).

The primary objective of the study was to determine if apixaban 5 mg twice daily (2.5 mg twice daily in selected patients) was superior to ASA (81-324 mg QD) for preventing the composite outcome of stroke or systemic embolism. Assessments of superiority of apixaban versus ASA were also pre-specified for major vascular events (composite outcome of stroke, systemic embolism, myocardial infarction or vascular death) and for death due to any cause.

AVERROES was stopped early upon the recommendation of the trial's independent Data Monitoring Committee which found that a predefined interim analysis revealed clear evidence of apixaban providing a clinically important reduction in stroke and systemic embolism and acceptable safety profile.

In the study, apixaban demonstrated statistically significant superiority in the primary endpoint of prevention of stroke (hemorrhagic or ischemic) and systemic embolism (see Table 7 and Figure 2). A clinically important reduction was observed in the key secondary composite endpoint of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or vascular death (see Table 7).

Apixaban reduced the incidence of strokes compared to ASA within each stroke severity category (modified Rankin score 0 to 2, HR=0.51 [CI=0.29, 0.91]; modified Rankin score 3 to 6, HR=0.43 [CI=0.28, 0.65]). The reduction in the stroke incidence was seen regardless of the stroke risk at entry as categorized by $CHADS_2$ score.

Apixaban also reduced the incidence of cardiovascular hospitalizations relative to ASA (HR=0.79, CI=0.69, 0.91).

Table 7: Key Efficacy Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation in the AVERROES Study

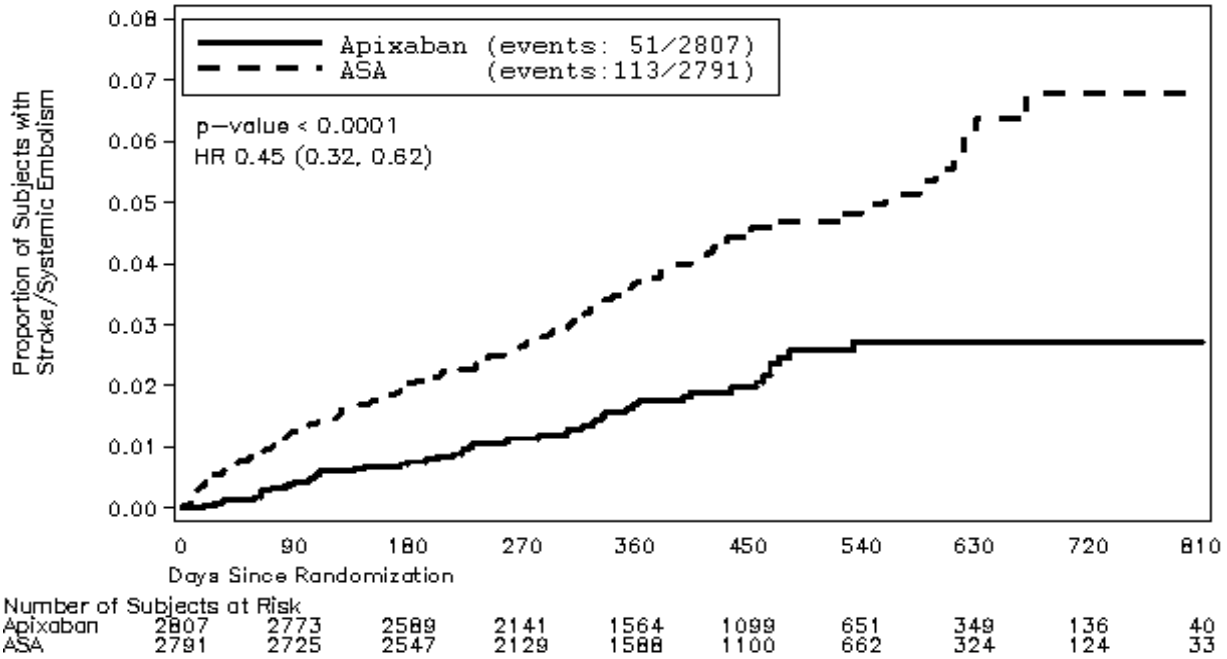
	Apixaban N=2807 n (%/year)	ASA N=2791 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Value
Stroke or systemic embolism*	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
Stroke				
Ischemic or undetermined	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	
Hemorrhagic	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	
Systemic embolism	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	
Stroke, systemic embolism, MI, or vascular death*†	132 (4.21)	197 (6.35)	0.66 (0.53, 0.83)	0.003
Myocardial infarction	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	
Vascular Death	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	
All-cause death*†	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068

* Assessed by sequential testing strategy designed to control the overall type I error in the trial.

† Secondary endpoint.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Figure 2: Kaplan-Meier Curve Estimate of Time to First Stroke or Systemic Embolism in the AVERROES study



Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation

In the ARISTOTLE and AVERROES studies, the primary safety endpoint was major bleeding, which was defined as acute clinically overt bleeding that was accompanied by one or more of the following: a decrease in hemoglobin of 2 g/dL or more; a transfusion of 2 or more units of packed red blood cells; bleeding that occurred in at least one of the following critical sites, intracranial, intraspinal, intraocular (within the corpus of the eye; thus, a conjunctival bleed is not an intraocular bleed), pericardial, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, retroperitoneal; bleeding that is fatal. Intracranial hemorrhage included intracerebral (including hemorrhagic stroke), subarachnoid, and subdural bleeds.

Clinically relevant non-major bleeding (CRNM) was defined as acute clinically overt bleeding that does not satisfy additional criteria required for the bleeding event to be defined as a major bleeding event and meets at least one of the following criteria: hospital admission for bleeding; physician guided medical or surgical treatment for bleeding; change in antithrombotic treatment (anticoagulant or antiplatelet) therapy.

ARISTOTLE Study: There was a statistically superior reduction in the incidence of ISTH major bleeding between the apixaban and warfarin treatment groups (see Table 8). There was also a substantial reduction in the incidence of ISTH major+CRNM and all bleeding.

Table 8: Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation in the ARISTOTLE Study

	Apixaban N=9088 n (%/year)	Warfarin N=9052 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Major*	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	<0.0001
Fatal	10 (0.06)	37 (0.24)		
Intracranial	52 (0.33)	122 (0.80)		
Major + CRNM	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61, 0.75)	<0.0001
All	2356 (18.1)	3060 (25.8)	0.71 (0.68, 0.75)	<0.0001

* Assessed by sequential testing strategy for superiority designed to control the overall type I error in the trial. Events associated with each endpoint were counted once per subject but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Intracranial hemorrhage was reduced >50% with apixaban. GUSTO severe and TIMI major bleeding were reduced >40% with apixaban. Fatal bleeding was reduced >70% with apixaban.

Treatment discontinuation due to bleeding related adverse reactions occurred in 1.7% and 2.5% of patients treated with apixaban and warfarin, respectively.

The incidence of ISTH major gastrointestinal bleeds (including upper GI, lower GI, and rectal bleeding) was lower with apixaban (0.76%/year) compared to warfarin (0.86%/year).

The incidence of ISTH major intraocular bleeding was higher with apixaban (0.18%/year) compared to warfarin (0.13%/year).

AVERROES Study: There was an increase in the incidence of major bleeding between the apixaban and ASA treatment group, which was not statistically significant (see Table 9). The frequency of fatal and intracranial bleeding was similar in the 2 treatment groups.

Table 9: Bleeding Events in Patients with Atrial Fibrillation in the AVERROES Study

	Apixaban N=2798 n (%/year)	ASA N=2780 n (%/year)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Major	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.0716
Fatal	5 (0.16)	5 (0.16)		

Intracranial	11 (0.34)	11 (0.35)		
Major + CRNM	140 (4.46)	101 (3.24)	1.38 (1.07, 1.78)	0.0144
All	325 (10.85)	250 (8.32)	1.30 (1.10, 1.53)	0.0017

Events associated with each endpoint were counted once per subject but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Treatment discontinuation due to bleeding related adverse reactions occurred in 1.5% and 1.3% of patients treated with apixaban and ASA, respectively.

Subpopulation Analysis

In the ARISTOTLE study, the results for the primary efficacy endpoint and major bleeding results were generally consistent across all major subgroups including age, weight, $CHADS_2$ score, warfarin naive status, level of renal impairment, assignment to reduced dose apixaban, and ASA at randomization (see Figure 3).

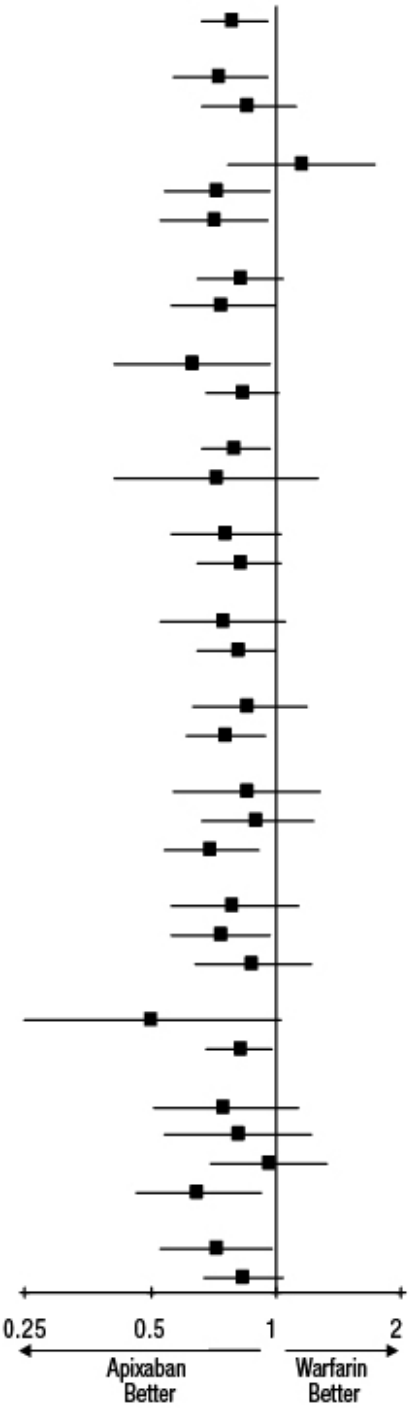
Similarly, in the AVERROES study, the results for the primary efficacy endpoint and major bleeding results were consistent across all major subgroups including age, $CHADS_2$ score, level of renal impairment, and previous VKA use or VKA refusal (see Figure 4).

Notably, the efficacy and safety results for both studies in elderly patients (including those ≥75 years) were consistent with the overall population.

Figure 3: Stroke and Systemic Embolism (A), and Bleeding (B) Hazard Ratios by Baseline Characteristics - ARISTOTLE

A. Primary Efficacy Outcome: Stroke and Systemic Embolism

Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	Warfarin	P-value for Interaction
All Patients	18201	212 (1.27)	265 (1.60)	
Prior Warfarin/VKA Status				0.39
Experienced	10401	102 (1.1)	138 (1.5)	
Naïve	7800	110 (1.5)	127 (1.8)	
Age				0.12
<65 yrs old	5471	51 (1.0)	44 (0.9)	
≥65 to <75 yrs old	7052	82 (1.3)	112 (1.7)	
≥75 yrs old	5678	79 (1.6)	109 (2.2)	
Gender				0.60
Male	11785	132 (1.2)	160 (1.5)	
Female	6416	80 (1.4)	105 (1.8)	
Weight				0.26
≤60 kg	1985	34 (2.0)	52 (3.2)	
>60 kg	16154	177 (1.2)	212 (1.4)	
Type of Atrial Fibrillation				0.70
Permanent/Persistent	15412	191 (1.4)	235 (1.7)	
Paroxysmal	2786	21 (0.8)	30 (1.1)	
Prior Stroke or TIA				0.71
Yes	3436	73 (2.5)	98 (3.2)	
No	14765	139 (1.0)	167 (1.2)	
Diabetes Mellitus				0.71
Yes	4547	57 (1.4)	75 (1.9)	
No	13654	155 (1.2)	190 (1.5)	
Heart Failure				0.50
Yes	5541	70 (1.4)	79 (1.6)	
No	12660	142 (1.2)	186 (1.6)	
$CHADS_2$ Score				0.45
≤1	6183	44 (0.7)	51 (0.9)	
=2	6516	74 (1.2)	82 (1.4)	
≥3	5502	94 (1.9)	132 (2.8)	
Level of Renal Impairment				0.72
Severe or Moderate	3017	54 (2.1)	69 (2.7)	
Mild	7587	87 (1.2)	116 (1.7)	
Normal	7518	70 (1.0)	79 (1.1)	
Apixaban Dose				0.22
2.5 mg BID or placebo	831	12 (1.7)	22 (3.3)	
5 mg BID or placebo	17370	200 (1.3)	243 (1.5)	
Geographic Region				0.44
North America	4474	42 (1.0)	56 (1.3)	
Latin America	3468	43 (1.4)	52 (1.8)	
Europe	7343	75 (1.1)	77 (1.1)	
Asia/Pacific	2916	52 (2.0)	80 (3.1)	
Aspirin at Randomization				0.44
Yes	5632	70 (1.3)	94 (1.9)	
No	12569	142 (1.2)	171 (1.5)	



B. Major Bleeding

Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	Warfarin	P-value for Interaction
All Patients	18140	327 (2.13)	462 (3.09)	
Prior Warfarin/VKA Status				0.50
Experienced	10376	185 (2.1)	274 (3.2)	
Naïve	7764	142 (2.2)	188 (3.0)	
Age				0.64
<65 yrs old	5455	56 (1.2)	72 (1.5)	
≥65 to <75 yrs old	7030	120 (2.0)	166 (2.8)	
≥75 yrs old	5655	151 (3.3)	224 (5.2)	
Gender				0.08
Male	11747	225 (2.3)	294 (3.0)	
Female	6393	102 (1.9)	168 (3.3)	
Weight				0.22
≤60 kg	1978	36 (2.3)	62 (4.3)	
>60 kg	16102	290 (2.1)	398 (3.0)	
Type of Atrial Fibrillation				0.75
Permanent/Persistent	15361	283 (2.2)	402 (3.2)	
Paroxysmal	2776	44 (1.9)	60 (2.6)	
Prior Stroke or TIA				0.71
Yes	3422	77 (2.8)	106 (3.9)	
No	14718	250 (2.0)	356 (2.9)	
Diabetes Mellitus				0.003
Yes	4526	112 (3.0)	114 (3.1)	
No	13614	215 (1.9)	348 (3.1)	
Heart Failure				0.30
Yes	5527	87 (1.9)	137 (3.1)	
No	12613	240 (2.2)	325 (3.1)	
$CHADS_2$ Score				0.40
≤1	6169	76 (1.4)	126 (2.3)	
=2	6492	125 (2.3)	163 (3.0)	
≥3	5479	126 (2.9)	173 (4.2)	
Level of Renal Impairment				0.03
Severe or Moderate	3005	73 (3.2)	142 (6.4)	
Mild	7565	157 (2.5)	199 (3.2)	
Normal	7496	96 (1.5)	119 (1.8)	
Apixaban Dose				0.21
2.5 mg BID or placebo	826	20 (3.3)	37 (6.7)	
5 mg BID or placebo	17314	307 (2.1)	425 (3.0)	
Geographic Region				0.16
North America	4463	106 (2.8)	137 (3.6)	
Latin America	3460	60 (2.1)	94 (3.5)	
Europe	7313	110 (1.7)	135 (2.2)	
Asia/Pacific	2904	51 (2.1)	96 (4.1)	
Aspirin at Randomization				0.40
Yes	5608	129 (2.7)	164 (3.7)	
No	12532	198 (1.9)	298 (2.8)	

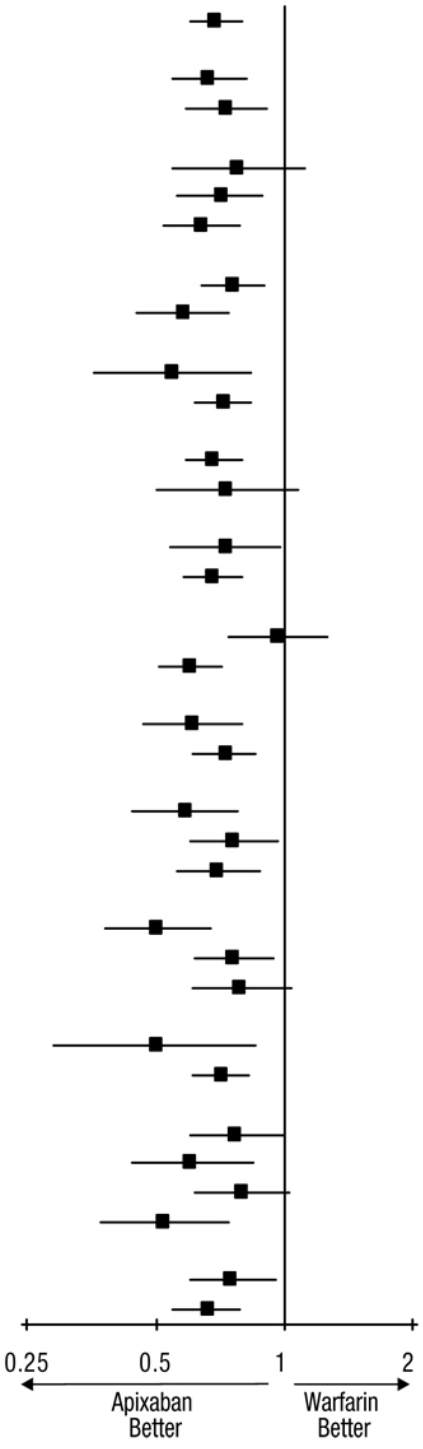
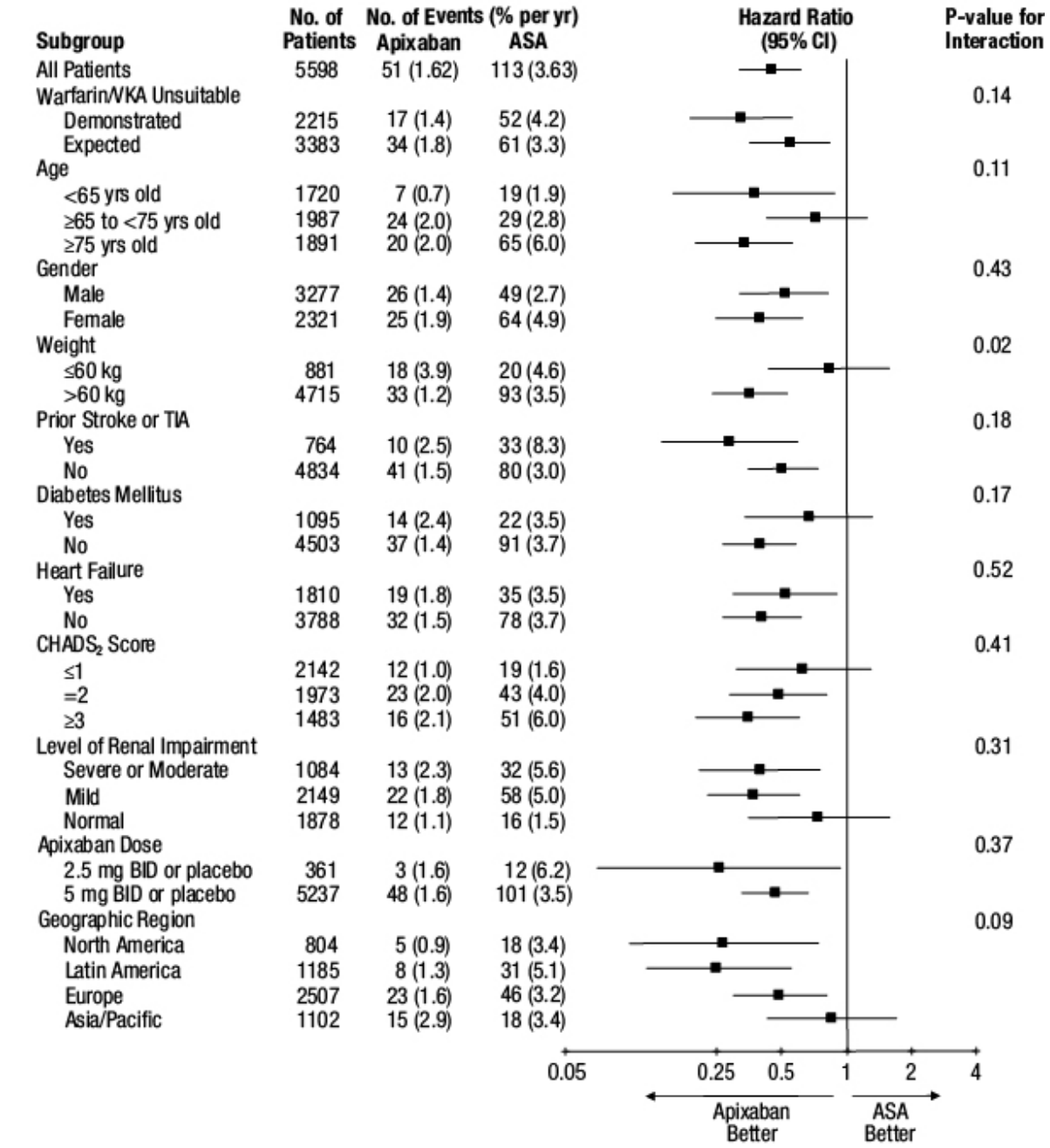


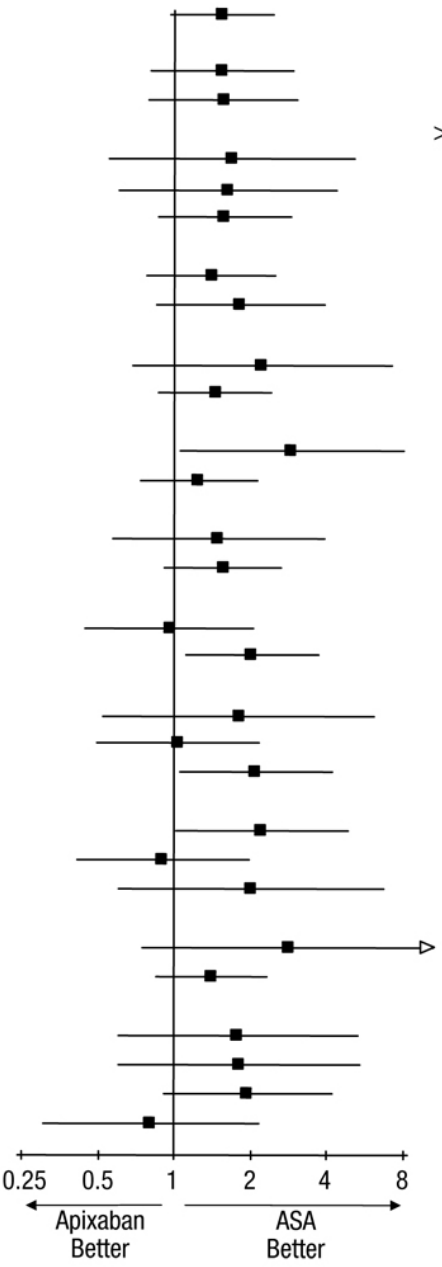
Figure 4: Stroke and Systemic Embolism (A), and Bleeding (B) Hazard Ratios by Baseline Characteristics - AVERROES

A. Primary Efficacy Outcome: Stroke and Systemic Embolism



B. Major Bleeding

Subgroup	No. of Patients	No. of Events (% per yr) Apixaban	ASA	P-value for Interaction
All Patients	5578	45 (1.41)	29 (0.92)	
Warfarin/VKA Unsuitable				0.97
Demonstrated	2207	23 (1.8)	15 (1.2)	
Expected	3371	22 (1.1)	14 (0.7)	
Age				>0.99
<65 yrs old	1717	8 (0.8)	5 (0.5)	
≥65 to <75 yrs old	1979	11 (0.9)	6 (0.6)	
≥75 yrs old	1882	26 (2.7)	18 (1.7)	
Gender				0.59
Male	3269	27 (1.4)	19 (1.0)	
Female	2309	18 (1.4)	10 (0.8)	
Weight				0.55
≤60 kg	876	9 (1.9)	4 (0.9)	
>60 kg	4701	36 (1.3)	25 (0.9)	
Prior Stroke or TIA				0.15
Yes	763	15 (3.6)	5 (1.2)	
No	4815	30 (1.1)	24 (0.9)	
Diabetes Mellitus				0.93
Yes	1092	10 (1.7)	7 (1.1)	
No	4486	35 (1.4)	22 (0.9)	
Heart Failure				0.13
Yes	1803	13 (1.2)	13 (1.3)	
No	3775	32 (1.5)	16 (0.8)	
$CHADS_2$ Score				0.39
≤1	2133	7 (0.6)	4 (0.3)	
=2	1967	15 (1.3)	13 (1.2)	
≥3	1478	23 (3.0)	12 (1.4)	
Level of Renal Impairment				0.25
Severe or Moderate	1080	20 (3.5)	9 (1.6)	
Mild	2140	12 (1.0)	13 (1.1)	
Normal	1872	8 (0.7)	4 (0.4)	
Apixaban Dose				0.34
2.5 mg BID or placebo	360	8 (4.5)	3 (1.6)	
5 mg BID or placebo	5218	37 (1.2)	26 (0.9)	
Geographic Region				0.54
North America	800	9 (1.8)	5 (1.0)	
Latin America	1184	9 (1.4)	5 (0.8)	
Europe	2498	20 (1.4)	10 (0.7)	
Asia/Pacific	1096	7 (1.3)	9 (1.6)	



NVAF Patients with ACS and/or undergoing PCI

AUGUSTUS, an open-label, randomized, controlled trial, enrolled 4614 patients with NVAF who had ACS and/or underwent PCI. Fifty-six percent underwent PCI and 43% developed ACS at enrollment. All patients received background therapy with a P2Y12 inhibitor prescribed per local standard of care (90.3% of patients received clopidogrel).

Patients were randomized up to 14 days after the ACS and/or PCI to either apixaban 5 mg twice

daily (2.5 mg twice daily if two or more of the dose-reduction criteria were met; 4.2% received lower dose) or VKA (target INR of 2.0 to 3.0) and to either ASA (81 mg once daily) or placebo. The mean age was 69.9 years, the median CHA2DS2 VASc score was 4.0, and the median HASBLED score was 2.0.

The primary safety endpoint was ISTH major or CRNM bleeding. The secondary efficacy endpoints were (a) all-cause death or all-cause re-hospitalization and (b) all-cause death or ischemic events (stroke, myocardial infarction, stent thrombosis, urgent coronary revascularization). These outcomes were analyzed by a hierarchical testing strategy.

In the apixaban versus VKA comparison, apixaban demonstrated statistically significant superiority in the primary endpoint of adjudicated ISTH major or CRNM bleeding at month 6 [HR=0.69, 95% CI: 0.58, 0.82; 2-sided p<0.0001]. See Table 10 for results of the primary safety and secondary efficacy outcomes for the apixaban vs VKA comparison.

Table 10: Results in the AUGUSTUS study - Apixaban vs VKA

	Apixaban	**VKA**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**Two-sided P Value**
ISTH major or CRNM bleeding				
N	2290	2259	0.69 (0.58-0.82)	<0.0001
No. of patients with event (%)	241 (10.5)	332 (14.7)		
Event rate per 100 patient-yr	24.7	35.8		
Death or re-hospitalization				
N	2306	2308	0.84 (0.75-0.94)	0.003
No. of patients with event (%)	541 (23.5)	632 (27.4)		
Event rate per 100 patient-yr	57.2	69.2		
Death or ischemic event				
N	2306	2308	0.92 (0.75-1.13)	0.437*
No. of patients with event (%)	170 (7.4)	182 (7.9)		
Event rate per 100 patient-yr	15.9	17.2		

All subjects received a P2Y12 inhibitor with or without ASA.

*P value was not significant

In the ASA versus placebo comparison, ASA significantly increased the risk of ISTH major or

CRNM bleeding when added to anticoagulation (either apixaban or VKA) on top of P2Y12 inhibitor. (HR=1.88, two-sided p<0.0001). Specifically, concomitant use of ASA increased the risk of major or CRNM bleeding in apixaban-treated subjects from 16.4% per year to 33.1% per year (HR=2.00) and increased the bleeding risk in VKA-treated subjects from 26.1% per year to 48.4% per year (HR=1.80). See Tables 11 and 12 for results of the primary safety and secondary efficacy outcomes.

Table 11: Safety Results in the AUGUSTUS Study - ASA vs Placebo

ISTH major or CRNM bleeding	ASA N=2277	Placebo N=2279	Hazard Ratio (95% CI)	Two-sided P Value
Apixaban or VKA				
No. of patients with event (%)	367 (16.2)	204 (9.0)	1.88 (1.58-2.23)	<0.0001
Event rate per 100 patient-yr	40.5	21.0		
Apixaban*				
No. of patients with event (%)	157 (13.7)	83 (7.3)	2.0 (1.5-2.6)	-
Event rate per 100 patient-yr	33.1	16.4		
VKA*				
No. of patients with event (%)	209 (18.6)	121 (10.8)	1.8 (1.4-2.3)	-
Event rate per 100 patient-yr	48.4	26.1		

All subjects received a P2Y12 inhibitor and an anticoagulant (either apixaban or VKA).

* Sub group analysis

Table 12: Efficacy Results in the AUGUSTUS Study - ASA vs Placebo

	ASA N=2307	Placebo N=2307	Hazard Ratio	Two-sided P Value
Death or re-hospitalization				
No. of patients with event (%)	604 (26.2)	569 (24.7)	1.07 (0.96-1.20)	0.222*
Event rate per 100 patient-yr	65.7	60.6		
Death or ischemic event				
No. of patients with event (%)	163 (7.1)	189 (8.2)	0.86 (0.70-1.07)	0.174*
Event rate per 100 patient-yr	15.3	17.7		

All subjects received a P2Y12 inhibitor and an anticoagulant (either apixaban or VKA).

* P-value was not significant

Patients undergoing cardioversion

EMANATE, an open-label, multi-center study, enrolled 1500 patients who were either oral anticoagulant naïve or pre-treated less than 48 hours, and scheduled for cardioversion for NVAF.

Patients were randomized 1:1 to apixaban or to heparin and/or VKA for the prevention of cardiovascular events. Electrical and/or pharmacologic cardioversion was conducted after at least 5 doses of 5 mg twice daily apixaban [or 2.5 mg twice daily in selected patients (see section 6.1.2)] or at least 2 hours after a 10 mg loading dose [or a 5 mg loading dose in selected patients (see section 6.1.2)] if earlier cardioversion was required. In the apixaban group, 342 patients received a loading dose (331 patients received the 10 mg dose and 11 patients received the 5 mg dose).

There were no strokes (0%) in the apixaban group (n=753) and 6 (0.80%) strokes in the heparin and/or VKA group (n=747; RR 0, 95% CI 0.0, 0.64) (nominal p-value = 0.0151). All-cause death occurred in 2 patients (0.27%) in the apixaban group and 1 patient (0.13%) in the heparin and/or VKA group (RR 1.98, 95% CI 0.19, 54.00). No systemic embolism events were reported.

Major bleeding and CRNM bleeding events occurred in 3 (0.41%) and 11 (1.50%) patients, respectively, in the apixaban group, compared to 6 (0.83%) and 13 (1.80%) patients in the heparin and/or VKA group.

This exploratory study showed comparable efficacy and safety between apixaban and heparin and/or VKA treatment groups in the setting of cardioversion.

4.4.3 Treatment of VTE

The clinical program was designed to demonstrate the efficacy and safety of apixaban for the treatment of DVT and PE (AMPLIFY), and extended therapy for the prevention of recurrent DVT and PE following 6 to 12 months of anticoagulant treatment for DVT and/or PE (AMPLIFY-EXT). Both studies were randomized, parallel-group, double-blind multinational trials in patients with symptomatic proximal DVT and/or symptomatic PE. All key safety and efficacy endpoints were adjudicated by an independent blinded committee.

Table 13: Patient demographic characteristics in the clinical studies

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Randomized patients	5395	2482
Mean age	56.9	56.7
>75 years	14.3%	13.3%
Gender (male)	58.7%	57.4%
Race		
White/Caucasian	82.7%	85.3%
Black/African American	3.8%	3.2%
Asian	8.4%	4.8%

Table 14: Patient risk factors for DVT/PE in the clinical studies

	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Unprovoked events	89.8%	91.7%
Previous episode of PE or proximal VTE	16.2%	n/a*
Immobilization	6.4%	2.8%
Cancer (active)	2.7%	1.7%
Cancer (history)	9.7%	9.2%
Renal function		
Normal CrCL	64.5%	70.1%
CrCL 50 - ≤80 mL/min	20.3%	21.6%
CrCL 30 - ≤50 mL/min	5.7%	5.3%
CrCL ≤30 mL/min	0.5%	0.2%
History of prothrombotic genotype	2.5%	3.8%

* All patients in AMPLIFY-EXT were required to have a previous episode of PE or proximal VTE in order to enter the study.

AMPLIFY Study: Patients were randomized to treatment with apixaban 10 mg twice daily orally for 7 days followed by apixaban 5 mg twice daily orally for 6 months, or enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously for at least 5 days (until INR ≥2) and warfarin (target INR range 2.0-3.0) orally for 6 months. Patients who required thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent, and patients with creatinine clearance <25 mL/min, significant liver disease, or

active bleeding were excluded from the studies. Patients were allowed to enter the study with or without prior parenteral anticoagulation (up to 48 hours).

For patients randomized to warfarin, the mean percentage of time in therapeutic range (INR 2.0-3.0) was 60.9.

The primary objective of the study was to determine if apixaban was non-inferior to enoxaparin/warfarin therapy in the combined endpoint of adjudicated recurrent symptomatic VTE (non-fatal DVT or non-fatal PE) or VTE-related death over 6 months of therapy.

In the study, apixaban was shown to be non-inferior to enoxaparin/warfarin in the combined endpoint of adjudicated recurrent symptomatic VTE (non-fatal DVT or non-fatal PE) or VTE-related death (see Table 15).

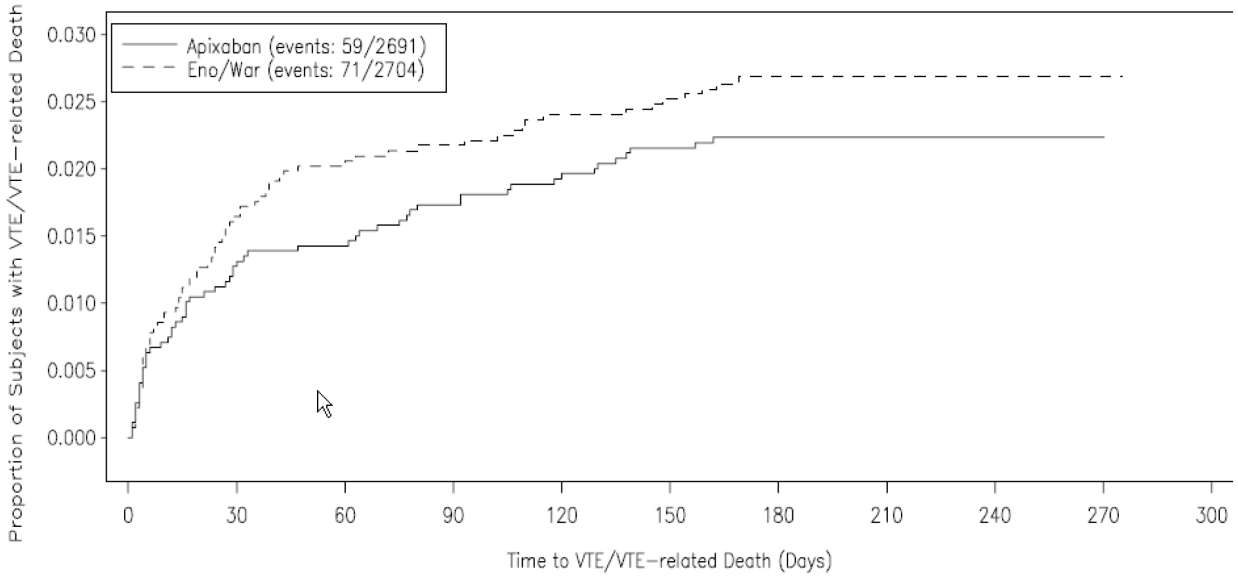
Table 15: Efficacy Results in the AMPLIFY Study

	Apixaban N=2609 n(%)	**Enoxaparin/Warfarin N=2635 n(%)**	**Relative Risk (95% CI)**
VTE or VTE-related death*	59 (2.3)	71 (2.7)	0.84 (0.60, 1.18)
DVT	20 (0.7)	33 (1.2)	
PE	27 (1.0)	23 (0.9)	
VTE-related death	12 (0.4)	15 (0.6)	
VTE or all-cause death	84 (3.2)	104 (4.0)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE or CV-related death	61 (2.3)	77 (2.9)	0.80 (0.57, 1.11)
VTE, VTE-related death, or major bleeding	73 (2.8)	118 (4.5)	0.62 (0.47, 0.83)

* Non-inferior compared to enoxaparin/warfarin (P-value <0.0001)

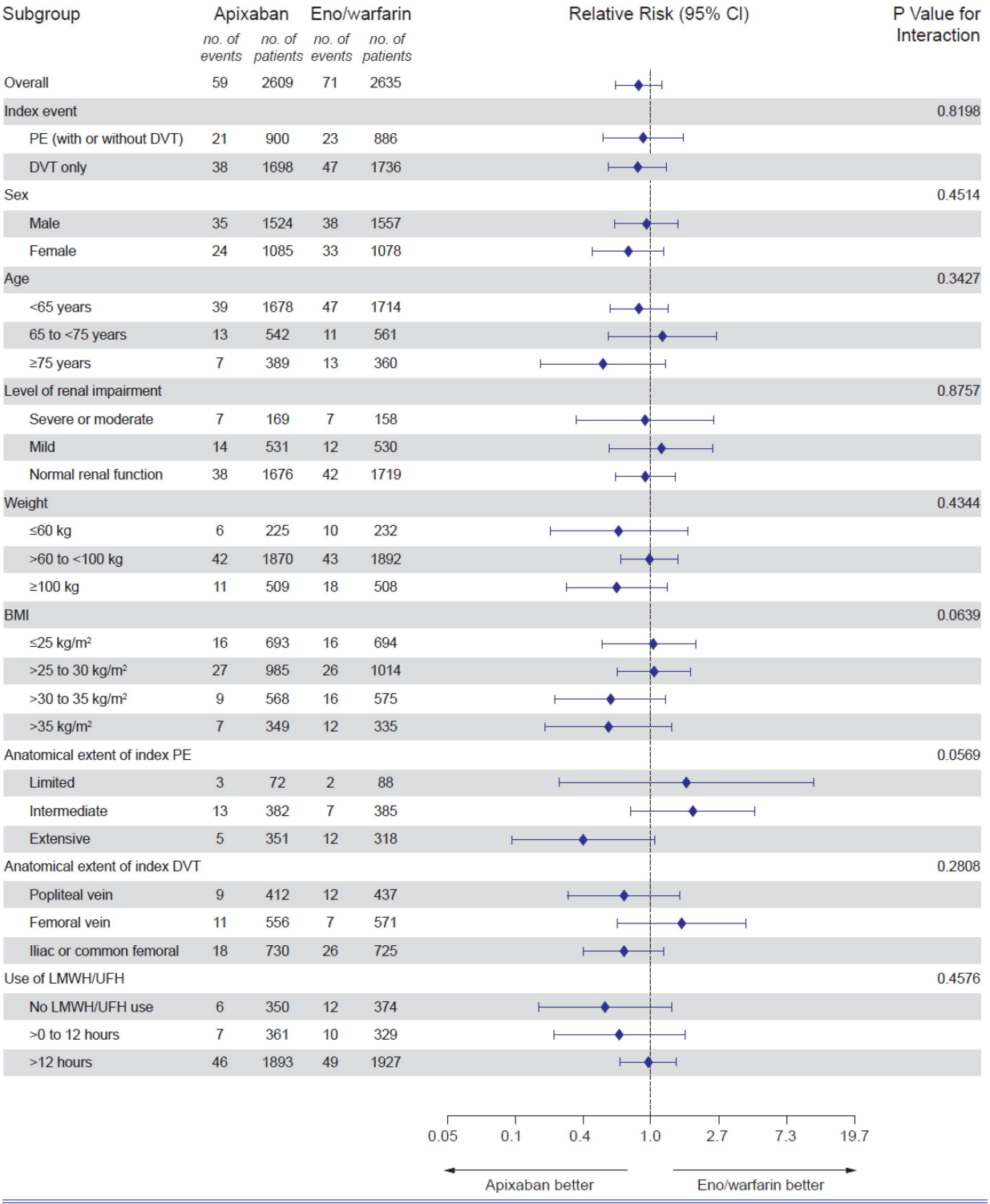
Figure 5 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the two treatment groups in the AMPLIFY study.

Figure 5: Kaplan-Meier Estimate of Time to First DVT or PE, or VTE-related Death in the AMPLIFY Study (Intent-to-Treat Population)



Apixaban efficacy in initial treatment of VTE was consistent between patients who were treated for a PE [Relative Risk 0.9, 95% confidence interval (0.5, 1.6)] or DVT [Relative Risk 0.8, 95% confidence interval (0.5, 1.3)]. Efficacy across subgroups, including age, gender, renal function, body mass index (BMI), extent of index PE, location of DVT thrombus, and prior parenteral heparin use was generally consistent (see Figure 6).

Figure 6: Recurrent Symptomatic VTE (non-fatal DVT or non-fatal PE) or VTE-related Death Relative Risk by Baseline Characteristics



The primary safety endpoint was major bleeding. In the study, apixaban was statistically superior to enoxaparin/warfarin in the primary safety endpoint [Relative Risk 0.31, 95% confidence interval (0.17, 0.55), P-value <0.0001] (see Table 16).

Table 16: Bleeding Results in the AMPLIFY Study

	Apixaban N=2676 n(%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n(%)	Relative Risk (95% CI*)	P-value
Major	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55)	<0.0001
CRNM†	103 (3.9)	215 (8.0)	0.48 (0.38, 0.60)	
Major + CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	0.44 (0.36, 0.55)	
Minor	313 (11.7)	505 (18.8)	0.62 (0.54, 0.70)	
All	402 (15.0)	676 (25.1)	0.59 (0.53, 0.66)	

* Confidence interval.

† CRNM = clinically relevant nonmajor bleeding.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

The adjudicated major bleeding and CRNM bleeding at any anatomical site was generally lower in the apixaban group compared to the enoxaparin/warfarin group. Adjudicated ISTH major gastrointestinal bleeding occurred in 6 (0.2%) apixaban-treated patients and 17 (0.6%) enoxaparin/warfarin-treated patients.

During the 6 months of the study, fewer patients were hospitalized in the apixaban group [153 (5.7%)] compared to the warfarin treated patients [190 (7.1%)].

AMPLIFY-EXT Study: Patients were randomized to treatment with apixaban 2.5 mg twice daily orally, apixaban 5 mg twice daily orally, or placebo for 12 months after completing 6 to 12 months of initial anticoagulant treatment. Approximately one-third of patients participated in the AMPLIFY study prior to enrollment in the AMPLIFY-EXT study.

The primary objective of the study was to determine if apixaban was superior to placebo in the combined endpoint of symptomatic, recurrent VTE (non-fatal DVT or non-fatal PE) or all-cause death.

In the study, both doses of apixaban were statistically superior to placebo in the primary endpoint of symptomatic, recurrent VTE or all-cause death (see Table 17).

Table 17: Efficacy Results in the AMPLIFY-EXT Study

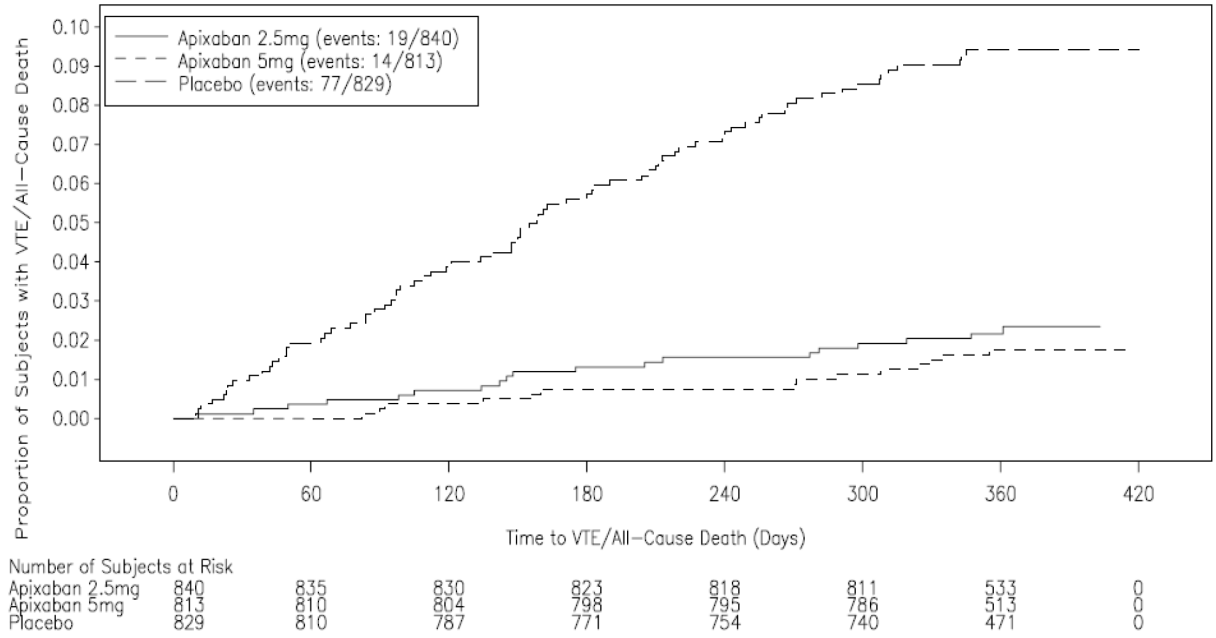
	Apixaban 2.5 mg (N=840)	Apixaban 5.0 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relative Risk (95% CI) Apix 2.5 mg vs. Placebo	Relative Risk (95% CI) Apix 5.0 mg vs. Placebo	P-value
		n (%)				
Recurrent VTE or all-cause death	19 (2.3)	14 (1.7)	77 (9.3)	0.24 (0.15, 0.40)	0.19 (0.11, 0.33)	<0.0001
DVT*	6 (0.7)	7 (0.9)	53 (6.4)			
PE*	7 (0.8)	4 (0.5)	13 (1.6)			
All-cause death	6 (0.7)	3 (0.4)	11 (1.3)			
Recurrent VTE or VTE-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11, 0.33)	0.20 (0.11, 0.34)	
Recurrent VTE or CV-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	76 (9.2)	0.18 (0.10, 0.32)	0.19 (0.11, 0.33)	
Non-fatal DVT†	6 (0.7)	8 (1.0)	53 (6.4)	0.11 (0.05, 0.26)	0.15 (0.07, 0.32)	
Non-fatal PE†	8 (1.0)	4 (0.5)	15 (1.8)	0.51 (0.22, 1.21)	0.27 (0.09, 0.80)	
VTE-related death	2 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.8)	0.28 (0.06, 1.37)	0.45 (0.12, 1.71)	
CV-related death	2 (0.2)	3 (0.4)	10 (1.2)	0.20 (0.04, 0.90)	0.31 (0.09, 1.11)	

* For patients with more than one event contributing to the composite endpoint, only the first event was reported (e.g., if a subject experienced both a DVT and then a PE, only the DVT was reported).

† Individual subjects could experience more than one event and be represented in both classifications.

Figure 7 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first primary efficacy endpoint event in the three treatment groups in the AMPLIFY-EXT study.

Figure 7: Kaplan-Meier Estimate of Time to First DVT or PE, or All-cause Death in the AMPLIFY-EXT Study (Intent-to-Treat Population)



Apixaban efficacy for prevention of a recurrence of a VTE was maintained across subgroups, including age, gender, BMI, and renal function.

The primary safety endpoint was major bleeding during the treatment period. In the study, the incidence in major bleeding was similar between the apixaban and placebo groups, There was no statistically significant difference in the incidence of major + CRNM, minor, and all bleeding between the apixaban 2.5 mg twice daily and placebo treatment groups. The frequency of major + CRNM bleeding in the apixaban 5 mg twice daily group was not statistically different from the placebo group. The frequency of CRNM, minor bleeding, and all bleeding in the apixaban 5 mg twice daily group was statistically different from the placebo group (see Table 18).

Table 18: Bleeding Results in the AMPLIFY-EXT Study

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Relative Risk (95% CI*)**	
	2.5 mg	**5.0 mg**		**Apix 2.5 mg**	**Apix 5.0 mg**
	(N=840)	(N=811)	(N=826)	vs. Placebo	vs. Placebo
		n (%)			
Major	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49	0.25
				(0.09, 2.64)	(0.03, 2.24)

Table 18: Bleeding Results in the AMPLIFY-EXT Study

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Relative Risk (95% CI*)	
CRNM†	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)	1.29	1.82
				(0.72, 2.33)	(1.05, 3.18)
Major + CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20	1.62
				(0.69, 2.10)	(0.96, 2.73)
Minor	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)	1.26	1.70
				(0.91, 1.75)	(1.25, 2.31)
All	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)	1.24	1.65
				(0.93, 1.65)	(1.26, 2.16)

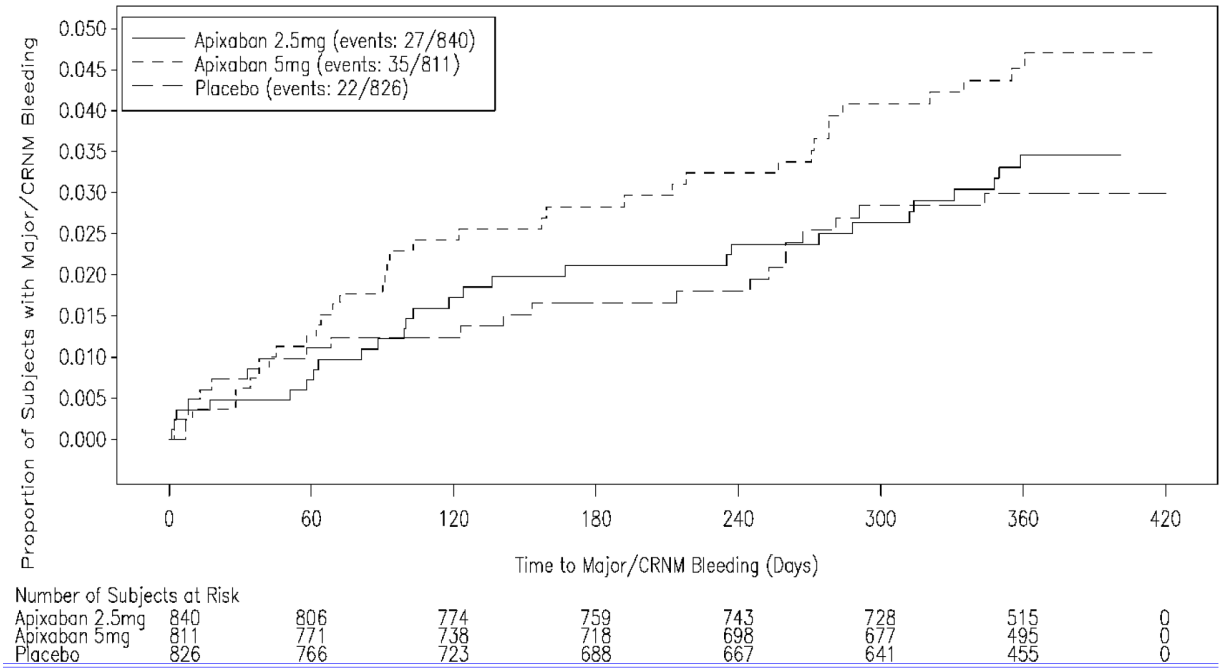
* Confidence interval.

† CRNM = clinically relevant nonmajor bleeding.

Events associated with each endpoint were counted once per subject, but subjects may have contributed events to multiple endpoints.

Figure 8 is a plot of the time from randomization to the occurrence of the first major or clinically relevant non-major bleeding event in the three treatment groups in the AMPLIFY-EXT study.

Figure 8: Kaplan-Meier Estimate of Major/Clinically Relevant Non-major Bleeding During the Treatment Period in the AMPLIFY-EXT Study



ISTH major gastrointestinal bleeding occurred in 1 (0.1%) apixaban-treated patient at the 5 mg

twice daily dose, no patients at the 2.5 mg twice daily dose, and 1 (0.1%) placebo-treated patient.

During the 12 months of the study, fewer patients were hospitalized in the apixaban groups [42 (5%) in the 2.5 mg twice daily group; 34 (4.2%) in the 5 mg twice daily group] compared to the placebo treated patients [62 (7.5%)].

4.5 Non-clinical safety

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, fertility and embryo-fetal development (see section 11). In the offspring of pregnant rats treated with apixaban there were decreases in mating and fertility. These effects were minimal and observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

5. Indications

5.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

Prevention of venous thromboembolic events (VTE) in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.

5.2 Prevention of stroke and systemic embolism: non-valvular atrial fibrillation

ELIQUIS is indicated to reduce the risk of stroke, systemic embolism, and death in patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, including patients unsuitable for warfarin. Compared to warfarin, ELIQUIS also results in less bleeding, including intracranial hemorrhage.

5.3 Treatment of VTE

ELIQUIS is indicated for:

- treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)
- prevention of recurrent DVT and PE

6. Recommended dose

ELIQUIS can be taken with or without food.

If a dose is missed, the patient should take ELIQUIS immediately and then continue with twice daily administration as before.

6.1 Recommended dosage

6.1.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

The recommended dose of ELIQUIS is 2.5 mg taken orally twice daily. The initial dose should be taken 12 to 24 hours after surgery.

In patients undergoing hip replacement surgery, the recommended duration of treatment is 32 to 38 days.

In patients undergoing knee replacement surgery, the recommended duration of treatment is 10 to 14 days.

6.1.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

The recommended dose of ELIQUIS is 5 mg taken orally twice daily.

Age, body weight, serum creatinine: In patients with at least 2 of the following characteristics, age ≥80 years, body weight ≤60 kg, or serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L), the recommended dose of ELIQUIS is 2.5 mg twice daily.

6.1.3 Treatment of DVT and PE

The recommended dose of ELIQUIS is 10 mg taken orally twice daily for 7 days, followed by 5 mg taken orally twice daily.

6.1.4 Prevention of recurrent DVT and PE

The recommended dose of ELIQUIS is 2.5 mg taken orally twice daily after at least 6 months of treatment for DVT or PE.

6.2 Renal impairment

6.2.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

No dose adjustment is necessary in patients with mild, moderate or severe (creatinine clearance 15–29 mL/min) renal impairment (see section 4.3.4). Because there is limited clinical experience in patients with creatinine clearance <15 mL/min and no data in patients undergoing dialysis, apixaban is not recommended in these patients (see sections 9.3.1 and 4.3.4).

6.2.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

No dose adjustment is recommended in patients with creatinine clearance 15 to 29 mL/min, except as described in section 6.1.2. Because there is no clinical experience in patients with creatinine clearance <15 mL/min, a dosing recommendation cannot be provided.

There are no data in patients undergoing dialysis, therefore, ELIQUIS is not recommended in these patients (see section 4.3.4).

6.2.3 Treatment of VTE

No dose adjustment is necessary in patients with mild, moderate, or severe (creatinine clearance 15–29 mL/min) renal impairment (see section 4.3.4). Because there is limited clinical experience in patients with creatinine clearance <15 mL/min and no data in patients undergoing dialysis, apixaban is not recommended in these patients (see section 4.3.4).

6.3 Hepatic impairment

ELIQUIS may be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B). No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 9.4 and 4.3.5).

ELIQUIS is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see sections 9.4 and 4.3.5).

6.4 Body weight

6.4.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

No dose adjustment required (see section 4.3).

6.4.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

See section 6.1.2.

6.4.3 Treatment of VTE

No dose adjustment required (see section 4.3).

6.5 Gender

No dose adjustment required (see section 4.3).

6.6 Pediatric and adolescent

The efficacy and safety of ELIQUIS in children below age 18 have not been established. No data are available.

6.7 Elderly

6.7.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

No dose adjustment required (see section 4.3).

6.7.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

See section 6.1.2.

6.7.3 Treatment of VTE

No dose adjustment required (see section 4.3).

6.8 Converting from or to parenteral anticoagulants

In general, switching treatment from parenteral anticoagulants to ELIQUIS (and *vice versa*) can be done at the next scheduled dose.

6.9 Converting from or to warfarin or other vitamin K antagonists (VKA)

When converting patients from warfarin or other VKA therapy to ELIQUIS, discontinue warfarin or other VKA therapy and start ELIQUIS when the international normalized ratio (INR) is below 2.0.

When converting from ELIQUIS to warfarin or other VKA therapy, continue ELIQUIS for 48 hours after the first dose of warfarin or other VKA therapy.

6.10 Surgery and invasive procedures

ELIQUIS should be discontinued at least 48 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a moderate or high risk of unacceptable or clinically significant bleeding. ELIQUIS should be discontinued at least 24 hours prior to elective surgery or invasive procedures with a low risk of bleeding or where the bleeding would be non-critical in location and easily controlled. If surgery or invasive procedures cannot be delayed, exercise appropriate caution taking into consideration an increased risk of bleeding. This risk of bleeding should be weighed against the urgency of intervention. In non-valvular atrial fibrillation patients, bridging anticoagulation during the 24 to 48 hours after stopping ELIQUIS and prior to the intervention is not generally required. ELIQUIS should be restarted after the surgical or other procedures as soon as adequate hemostasis has been established.

ELIQUIS can be initiated or continued in NVAF patients who may require cardioversion.

For patients not previously treated with anticoagulants, at least 5 doses of ELIQUIS 5 mg twice daily [2.5 mg twice daily in patients who qualify for a dose reduction (see section 6.1.2)] should be given before cardioversion to ensure adequate anticoagulation (see section 4.4.2).

If cardioversion is required before 5 doses of ELIQUIS can be administered, a 10 mg loading dose should be given, followed by 5 mg twice daily. The dosing regimen should be reduced to a 5 mg loading dose followed by 2.5 mg twice daily if the patient meets the criteria for dose reduction (see section 6.1.2). The administration of the loading dose should be given at least 2 hours before cardioversion (see section 4.4.2).

Confirmation should be sought prior to cardioversion that the patient has taken ELIQUIS as prescribed. Decisions on initiation and duration of treatment should take established guideline recommendations for anticoagulant treatment in patients undergoing cardioversion into account.

6.11 Administration options

For patients who are unable to swallow whole tablets, ELIQUIS tablets may be crushed and suspended in water, 5% dextrose in water (D5W), or apple juice, or mixed with applesauce and promptly administered orally (see section 4.3.1). Alternatively, ELIQUIS tablets may be crushed and suspended in 60 mL of water or D5W and promptly delivered through a nasogastric tube (see section 4.3.1).

Crushed ELIQUIS tablets are stable in water, D5W, apple juice, and applesauce for up to 4 hours.

7. Mode of administration

Oral administration.

8. Contraindication

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Clinically significant active bleeding.
- Hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk.
- Lesion or condition if considered a significant risk factor for major bleeding. This may include current or recent gastrointestinal ulceration, presence of malignant neoplasms at high risk of

bleeding, recent brain or spinal injury, recent brain, spinal or ophthalmic surgery, recent intracranial haemorrhage, known or suspected oesophageal varices, arteriovenous malformations, vascular aneurysms or major intraspinal or intracerebral vascular abnormalities.

- Concomitant treatment with any other anticoagulant agent, e.g., unfractionated heparin (UFH), low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparin derivatives (fondaparinux, etc.), oral anticoagulants (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, etc.) except under specific circumstances of switching anticoagulant therapy (see section 6) or when UFH is given at doses necessary to maintain an open central venous or arterial catheter (see section 10).

9. Warning and precaution

9.1 Hemorrhage risk

As with other anticoagulants, patients taking ELIQUIS are to be carefully observed for signs of bleeding. ELIQUIS is recommended to be used with caution in conditions with increased risk of hemorrhage, such as: congenital or acquired bleeding disorders; active ulcerative gastrointestinal disease; bacterial endocarditis; thrombocytopenia; platelet disorders; history of hemorrhagic stroke; severe uncontrolled hypertension; and recent brain, spinal, or ophthalmological surgery. ELIQUIS is not recommended in patients with hepatic disease associated with coagulopathy and clinically relevant bleeding risk. ELIQUIS administration should be discontinued if severe hemorrhage occurs (see section 13).

In the event of hemorrhagic complications, treatment must be discontinued and the source of bleeding investigated. The initiation of appropriate treatment, e.g., surgical hemostasis or the transfusion of fresh frozen plasma, should be considered. If life-threatening bleeding cannot be controlled by the above measures, administration of prothrombin complex concentrates (PCCs) or recombinant factor VIIa may be considered. Reversal of ELIQUIS pharmacodynamic effects, as demonstrated by changes in the thrombin generation assay, has been demonstrated after administration of 4-factor PCCs in healthy subjects. However, there is no clinical experience with the use of 4-factor PCC products to reverse bleeding in individuals who have received ELIQUIS. Currently, there is no experience with the use of recombinant factor VIIa in individuals receiving apixaban.

9.2 Temporary discontinuation of ELIQUIS

Discontinuing anticoagulants, including ELIQUIS, for active bleeding, elective surgery, or invasive

procedures places patients at an increased risk of thrombosis. Avoid lapses in therapy, and if anticoagulation with ELIQUIS must be temporarily discontinued for any reason, restart therapy as soon as possible.

9.3 Renal impairment

9.3.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

Because there is limited clinical experience in patients with creatinine clearance <15 mL/min and no data in patients undergoing dialysis, apixaban is not recommended in these patients (see sections 6.2.1 and 4.3.4).

9.3.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

There are no data in patients undergoing dialysis, therefore, ELIQUIS is not recommended in these patients (see sections 4.3.4).

9.3.3 Treatment of VTE

Because there is limited clinical experience in patients with creatinine clearance <15 mL/min and no data in patients undergoing dialysis, apixaban is not recommended in these patients (see section 4.3.4).

9.4 Hepatic impairment

ELIQUIS is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3.5).

ELIQUIS may be used with caution in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B) (see sections 6.3 and 4.3.5).

9.5 Interaction with strong inhibitors of both cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp)

ELIQUIS can be administered with caution in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inhibitors of both Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp), such as azole-antimycotics (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole), HIV protease inhibitors (e.g., ritonavir). These medicinal products may increase apixaban exposure by 2-fold) (see section 10).

9.6 Interaction with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp

9.6.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

The concomitant use of ELIQUIS with strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may lead to a ~50% reduction in apixaban exposure. Use caution when co-administering ELIQUIS with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp (see section 10).

9.6.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

The concomitant use of ELIQUIS with strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may lead to a ~50% reduction in apixaban exposure. Use caution when co-administering ELIQUIS with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp (see section 10).

9.6.3 Treatment of VTE

The concomitant use of ELIQUIS with strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may lead to a ~50% reduction in apixaban exposure. For the treatment of DVT or PE, ELIQUIS is not recommended in patients receiving concomitant systemic treatment with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp (see section 10). For prevention of recurrent DVT and PE, use caution when co-administering ELIQUIS with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp (see section 10).

9.7 Interaction with other medicinal products affecting hemostasis

The concomitant use of ELIQUIS with antiplatelet agents increases the risk of bleeding. Care is to be taken if patients are treated concomitantly with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including acetylsalicylic acid (ASA). Other platelet aggregation inhibitors or other antithrombotic agents are not recommended concomitantly with ELIQUIS following surgery (see section 10).

In patients with atrial fibrillation and a condition that warrants mono or dual antiplatelet therapy, a careful assessment of the potential benefits against the potential risks should be made before combining this therapy with ELIQUIS. In a clinical trial of patients with atrial fibrillation, concomitant use of ASA increased the major bleeding risk on apixaban from 1.8% per year to 3.4% per year and increased the bleeding risk on warfarin from 2.7% per year to 4.6% per year. In this clinical trial, there was limited (2.3%) use of concomitant dual antiplatelet therapy with apixaban.

A clinical trial enrolled patients with atrial fibrillation who had acute coronary syndrome (ACS) and/or underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and a planned treatment period with a

P2Y12 inhibitor, with or without ASA, and oral anticoagulant (either apixaban or VKA) for 6 months. The risk of ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) major or CRNM (Clinically Relevant Non-Major) bleeding was significantly lower in apixaban-treated subjects (24.7% per year) as compared to VKA-treated subjects (35.8% per year). Concomitant use of ASA increased the risk of ISTH major or CRNM bleeding from 21.0% per year to 40.5% per year when added to anticoagulation (either apixaban or VKA) on top of P2Y12 inhibitor. Specifically, concomitant use of ASA increased the risk of major or CRNM bleeding in apixaban-treated subjects from 16.4% per year to 33.1% per year and increased the bleeding risk in VKA-treated subjects from 26.1% per year to 48.4% per year.

In a clinical trial of high-risk post-acute coronary syndrome patients, without atrial fibrillation characterized by multiple cardiac and non-cardiac comorbidities, who received ASA or the combination of ASA and clopidogrel, a significant increase in bleeding risk was reported for apixaban compared to placebo.

9.8 Spinal/epidural anesthesia or puncture

Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

When neuraxial anesthesia (spinal/epidural anesthesia) or spinal/epidural puncture is employed, patients treated with antithrombotic agents for prevention of thromboembolic complications are at risk of developing an epidural or spinal hematoma which can result in long-term or permanent paralysis. The risk of these events may be increased by the post-operative use of indwelling epidural catheters or the concomitant use of medicinal products affecting hemostasis. Indwelling epidural or intrathecal catheters must be removed at least 5 hours prior to the first dose of ELIQUIS. The risk may also be increased by traumatic or repeated epidural or spinal puncture. Patients are to be frequently monitored for signs and symptoms of neurological impairment (e.g., numbness or weakness of the legs, bowel or bladder dysfunction). If neurological compromise is noted, urgent diagnosis and treatment is necessary. Prior to neuraxial intervention, the physician should consider the potential benefit versus the risk in anticoagulated patients or in patients to be anticoagulated for thromboprophylaxis.

9.9 Hip fracture surgery

Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

Apixaban has not been studied in clinical trials in patients undergoing hip fracture surgery to evaluate efficacy and safety in these patients. Therefore, ELIQUIS is not recommended in these patients.

9.10 Pediatric use

The efficacy and safety of ELIQUIS in children below age 18 have not been established. No data are available.

9.11 Effect on ability to drive and to use machines

ELIQUIS has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

9.12 Patients with prosthetic heart valves

Safety and efficacy of ELIQUIS have not been studied in patients with prosthetic heart valves, with or without atrial fibrillation. Therefore, the use of ELIQUIS is not recommended in this setting.

9.13 Acute PE in hemodynamically unstable patients or patients who require thrombolysis or pulmonary embolectomy

9.13.1 Treatment of VTE

Initiation of ELIQUIS is not recommended as an alternative to unfractionated heparin for the initial treatment of patients with PE who present with hemodynamic instability or who may receive thrombolysis or pulmonary embolectomy.

9.14 Patients with antiphospholipid syndrome

Direct acting oral anticoagulants (DOACs), including ELIQUIS, are not recommended for patients with a history of thrombosis who are diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS). In particular for patients who are triple positive (for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta 2-glycoprotein I antibodies), treatment with DOACs could be associated with increased rates of recurrent thrombotic events compared with vitamin K antagonist therapy. The efficacy and safety of ELIQUIS in patients with APS have not been established.

10. Interactions with other medicaments

10.1 Effect of other drugs on apixaban

10.1.1 Inhibitors of CYP3A4 and P-gp

Co-administration of apixaban with ketoconazole (400 mg once a day), a strong inhibitor of both CYP3A4 and P-gp, led to a 2-fold increase in mean apixaban AUC and a 1.6 fold increase in mean apixaban C_{max}. No dose adjustment for apixaban is required with concomitant ketoconazole therapy, however apixaban should be used with caution in patients receiving concomitant systemic treatment with azole-antimycotics such as ketoconazole or other strong inhibitors of both

CYP3A4 and P-gp (see section 9.5).

Active substances that are not considered strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp (e.g., diltiazem, naproxen, clarithromycin, amiodarone, verapamil, quinidine) are expected to increase apixaban plasma concentration to a lesser extent. No dose adjustment for apixaban is required when co-administered with agents that are not strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp. For example, diltiazem (360 mg once a day), considered a moderate CYP3A4 and a weak P-gp inhibitor, led to a 1.4 fold increase in mean apixaban AUC and a 1.3 fold increase in C_{max}. Naproxen (500 mg, single dose), an inhibitor of P-gp but not an inhibitor of CYP3A4, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max}, respectively. Clarithromycin (500 mg, twice a day), an inhibitor of P-gp and a strong inhibitor of CYP3A4, led to a 1.6-fold and 1.4-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max}, respectively.

10.1.2 Inducers of CYP3A4 and P-gp

Co-administration of apixaban with rifampin, a strong inducer of both CYP3A4 and P-gp, led to an approximate 54% and 42% decrease in mean apixaban AUC and C_{max}, respectively. The concomitant use of apixaban with other strong CYP3A4 and P-gp inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or St. John's Wort) may also lead to reduced apixaban plasma concentrations. No dose adjustment for apixaban is required during concomitant therapy with such agents for the prevention of VTE following elective hip or knee replacement surgery or for the prevention of stroke or systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation patients, however strong inducers of both CYP3A4 and P-gp should be co-administered with caution (see sections 9.6.1 and 9.6.2).

For the treatment of DVT and PE, concomitant therapy with strong inducers of both CYP3A4 and P-gp is not recommended (see section 9.6.3). For the prevention of recurrent DVT and PE, strong inducers of both CYP3A4 and P-gp should be co-administered with caution (see section 9.6.3).

10.1.3 Anticoagulants, platelet aggregation inhibitors, and NSAIDs

After combined administration of enoxaparin (40 mg single dose) with apixaban (5 mg single dose), an additive effect on anti-FXa activity was observed.

Pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were not evident in healthy subjects when apixaban was co-administered with ASA 325 mg once a day.

Apixaban co-administered with clopidogrel (75 mg once daily) or with the combination of clopidogrel 75 mg and ASA 162 mg once daily, or with prasugrel (60 mg followed by 10 mg once daily) in phase 1 studies did not show a relevant increase in bleeding time or further inhibition of platelet aggregation compared to administration of the antiplatelet agents without apixaban. Increases in clotting tests (PT, INR, and aPTT) were consistent with the effects of apixaban alone.

Naproxen (500 mg), an inhibitor of P-gp, led to a 1.5-fold and 1.6-fold increase in mean apixaban AUC and C_{max}, in healthy subjects, respectively. Corresponding increases in clotting tests were observed for apixaban. No changes were observed in the effect of naproxen on arachidonic acid-induced platelet aggregation and no clinically relevant prolongation of bleeding time was observed after concomitant administration of apixaban and naproxen.

NVAF patients with ACS and/or undergoing PCI can be treated with ELIQUIS in combination with antiplatelet agents (see section 9.7).

Despite these findings, ELIQUIS should be used with caution when coadministered with NSAIDs, ASA or P2Y12 inhibitors because these medicinal products typically increase the bleeding risk.

Other agents associated with serious bleeding are not recommended concomitantly with ELIQUIS, such as: unfractionated heparins and heparin derivatives (including low molecular weight heparins (LMWH)), FXa inhibiting oligosaccharides (e.g., fondaparinux), direct thrombin II inhibitors (e.g., desirudin), thrombolytic agents, GPIIb/IIIa receptor antagonists, dipyridamole, dextran, sulfinpyrazone, vitamin K antagonists, and other oral anticoagulants. It should be noted that unfractionated heparin can be administered at doses necessary to maintain a patent central venous or arterial catheter (see section 9.7).

10.1.4 Other concomitant therapies

No clinically significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when apixaban was co-administered with atenolol or famotidine. Co-administration of apixaban 10 mg with atenolol 100 mg did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of apixaban. Following administration of the two drugs together, mean apixaban AUC and C_{max} were 15% and 18% lower than when administered alone. The administration of apixaban 10 mg with famotidine 40 mg had no effect on apixaban AUC or C_{max}.

10.1.5 Laboratory parameters

Clotting tests (e.g., PT, INR, and aPTT) are affected as expected by the mechanism of action of apixaban (see section 4.2). Changes observed in these clotting tests at the expected therapeutic dose are small and subject to a high degree of variability (see section 4.1).

10.1.6 Pediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

10.2 Effect of apixaban on other drugs

In vitro apixaban studies showed no inhibitory effect on the activity of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A4 (IC50 >45 μM) and weak inhibitory effect on the activity of CYP2C19 (IC50 >20 μM) at concentrations that are significantly greater than peak plasma concentrations observed in patients. Apixaban did not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 at a concentration up to 20 μM. Therefore, apixaban is not expected to alter the metabolic clearance of co-administered drugs that are metabolized by these enzymes. Apixaban is not a significant inhibitor of P-gp.

In studies conducted in healthy subjects, as described below, apixaban did not meaningfully alter the pharmacokinetics of digoxin, naproxen, or atenolol.

Digoxin: Co-administration of apixaban (20 mg once a day) and digoxin (0.25 mg once a day), a P-gp substrate, did not affect digoxin AUC or C_{max}. Therefore, apixaban does not inhibit P-gp mediated substrate transport.

Naproxen: Co-administration of single doses of apixaban (10 mg) and naproxen (500 mg), a commonly used NSAID, did not have any effect on the naproxen AUC or C_{max}.

Atenolol: Co-administration of a single dose of apixaban (10 mg) and atenolol (100 mg), a common beta-blocker, did not alter the pharmacokinetics of atenolol.

11. Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data from the use of apixaban in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Apixaban is not recommended during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether apixaban or its metabolites are excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of apixaban in milk. In rat milk, a high milk to maternal plasma ratio (C_{max} about 8, AUC about 30) was found, possibly due to active transport into the milk. A risk to newborns and infants cannot be excluded.

A decision must be made to either discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from apixaban therapy.

Fertility

Studies in animals dosed directly with apixaban have shown no effect on fertility. However, in the female offspring of pregnant rats treated with apixaban, there were decreases in mating and fertility (see section 4.5).

12. Undesirable effects

12.1 Clinical experience

12.1.1 Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery

The safety of apixaban has been evaluated in one phase II and three phase III studies including 5,924 patients exposed to apixaban 2.5 mg twice daily undergoing major orthopedic surgery of the lower limbs (elective hip replacement or elective knee replacement) treated for up to 38 days.

In total, 11% of the patients treated with apixaban 2.5 mg twice daily experienced adverse reactions. As with other anticoagulants, bleeding may occur during apixaban therapy in the presence of associated risk factors such as organic lesions liable to bleed. Common adverse reactions were anemia, hemorrhage, contusion, and nausea. The overall incidences of adverse reactions of bleeding, anemia and abnormalities of transaminases (e.g., alanine aminotransferase levels) were numerically lower in patients on apixaban compared to enoxaparin in the phase II and phase III studies in elective hip and knee replacement surgery. The adverse reactions should be interpreted within the surgical setting.

As with any anticoagulant, the use of ELIQUIS may be associated with an increased risk of occult or overt bleeding from any tissue or organ, which may result in post-hemorrhagic anemia. The signs, symptoms, and severity will vary according to the location and degree or extent of the bleeding (see sections 9.1 and 4.4).

Adverse reactions in the one phase II study and the three phase III studies are listed in Table 19 by system organ classification (MedDRA) and by frequency.

Table 19: Treatment-emergent adverse reactions in post-surgery orthopedic patients

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia (including postoperative and hemorrhagic anemia, and respective laboratory parameters)	Thrombocytopenia (including platelet count decreases)	
Immune system disorders		
		Hypersensitivity
Eye disorders		
		Ocular hemorrhage (including conjunctival hemorrhage)
Vascular disorders		
Hemorrhage (including hematoma, and vaginal and urethral hemorrhage)	Hypotension (including procedural hypotension)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Epistaxis	Hemoptysis
Gastrointestinal disorders		
Nausea	Gastrointestinal hemorrhage (including hematemesis and melaena), hematochezia	Rectal hemorrhage, gingival bleeding
Hepatobiliary disorders		
	Transaminases increased (including alanine aminotransferase increased and alanine aminotransferase abnormal), aspartate aminotransferase increased,	

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**
	gamma-glutamyltransferase increased, liver function test abnormal, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
		Muscle hemorrhage
Renal and urinary disorders		
	Hematuria (including respective laboratory parameters)	
Injury, poisoning and procedural complications		
Contusion	Post procedural hemorrhage (including post procedural hematoma, wound hemorrhage, vessel puncture site hematoma and catheter site hemorrhage), wound secretion, incision site hemorrhage (including incision site hematoma), operative hemorrhage	

12.1.2 Prevention of stroke and systemic embolism: NVAF

The safety of apixaban has been evaluated in the ARISTOTLE and AVERROES studies, including 11284 patients exposed to apixaban 5 mg twice daily and 602 patients to 2.5 mg twice daily. The apixaban exposures were ≥12 months for 9375 patients and ≥24 months for 3369 patients in the two studies. In ARISTOTLE, the mean duration of exposure was 89.2 weeks on apixaban and 87.5 weeks on warfarin; total patient years for exposure was 15534 on apixaban and 15184 on warfarin. In AVERROES, the mean duration of exposure was approximately 59 weeks in both treatment groups; total patient years for exposure was 3193 on apixaban and 3150 on ASA.

The overall discontinuation rate due to adverse reactions was 1.8% for apixaban and 2.6% for warfarin in the ARISTOTLE study, and was 1.5% for apixaban and 1.3% for ASA in the AVERROES study. The overall incidence of adverse reactions related to bleeding was numerically lower in patients on apixaban compared to warfarin in the ARISTOTLE study (24.3% vs 31.0%). and was similar in patients on apixaban compared to ASA in the AVERROES study (9.6% vs 8.5%).

Adverse reactions in the ARISTOTLE and AVERROES studies are listed in Table 20 by system organ classification (MedDRA) and by frequency. The frequency assignments in Table 17 are primarily based on the frequencies observed in the ARISTOTLE study. The adverse reactions observed in the AVERROES study were consistent with those observed in the ARISTOTLE study.

Table 20: Treatment-emergent adverse reactions in NVAF patients

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**
Immune system disorders		
	Hypersensitivity (including drug hypersensitivity such as skin rash and anaphylactic reaction such as allergic edema)	
Nervous system disorders		
	Brain haemorrhage, other intracranial or intraspinal haemorrhage (including subdural haematoma, subarachnoid haemorrhage, and spinal haematoma)	
Eye disorders		
Eye haemorrhage (including conjunctival haemorrhage)		
Vascular disorders		
Other haemorrhage, haematoma	Intra-abdominal haemorrhage	

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Epistaxis	Haemoptysis	Respiratory tract haemorrhage (including pulmonary alveolar haemorrhage, laryngeal haemorrhage, and pharyngeal haemorrhage)
Gastrointestinal disorders		
Gastrointestinal haemorrhage (including hematemesis and melaena), rectal haemorrhage, gingival bleeding	Haemorrhoidal haemorrhage, haematochezia, mouth haemorrhage	Retroperitoneal haemorrhage
Renal and urinary disorders		
Haematuria		
Reproductive system and breast disorders		
	Abnormal vaginal haemorrhage, urogenital haemorrhage	
General disorders and administration site conditions		
	Application site bleeding	
Investigations		
	Occult blood positive	
Injury, poisoning and procedural complications		
Contusion	Traumatic haemorrhage, post procedural haemorrhage, incision site haemorrhage	

12.1.3 Treatment of VTE

The safety of apixaban has been evaluated in the AMPLIFY and AMPLIFY-EXT studies, including 2676 patients exposed to apixaban 10 mg twice daily, 3359 patients exposed to apixaban 5 mg twice daily, and 840 patients exposed to apixaban 2.5 mg twice daily. The mean duration of exposure to apixaban was 154 days and to enoxaparin/warfarin was 152 days in the AMPLIFY

study. The mean duration of exposure to apixaban was approximately 330 days and to placebo was 312 days in the AMPLIFY-EXT study.

In the AMPLIFY study, adverse reactions related to bleeding occurred in 417 (15.6%) of apixaban-treated patients compared to 661 (24.6%) of enoxaparin/warfarin-treated patients. The discontinuation rate due to bleeding events was 0.7% in the apixaban-treated patients compared to 1.7% in enoxaparin/warfarin-treated patients in the AMPLIFY study.

In the AMPLIFY-EXT study, adverse reactions related to bleeding occurred in 219 (13.3%) of apixaban-treated patients compared to 72 (8.7%) of placebo-treated patients. The discontinuation rate due to bleeding events was approximately 1% in the apixaban-treated patients compared to 0.4% in those patients in the placebo group in the AMPLIFY-EXT study.

Common adverse reactions (≥1**%)** were gingival bleeding, epistaxis, contusion, hematuria, hematoma, and menorrhagia.

Adverse reactions in the AMPLIFY and AMPLIFY-EXT studies are listed in Table 21 by system organ classification (MedDRA) and by frequency.

Table 21: Treatment-emergent adverse reactions in VTEtx patients

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**
Blood and lymphatic system disorders		
		Haemorrhagic anaemia, haemorrhagic diathesis, spontaneous haematoma
Nervous system disorders		
		Cerebral haemorrhage, haemorrhagic stroke
Eye disorders		
	Conjunctival haemorrhage	Eye haemorrhage, retinal haemorrhage, scleral haemorrhage, vitreous haemorrhage

Table 21: Treatment-emergent adverse reactions in VTEtx patients

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon** (≥1/1,000 to <1/100)	**Rare** (≥1/10,000 to <1/1,000)
Ear and labyrinth disorders		
		Ear haemorrhage
Cardiac disorders		
		Pericardial haemorrhage
Vascular disorders		
Haematoma		Haemorrhage, intra-abdominal haematoma, shock haemorrhagic
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Epistaxis	Haemoptysis	Pulmonary alveolar haemorrhage
Gastrointestinal disorders		
Gingival bleeding	Rectal haemorrhage, haematochezia, haemorrhoidal haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage, haematemesis	Melaena, anal haemorrhage, gastric ulcer haemorrhage, mouth haemorrhage, abdominal wall haematoma, Mallory-Weiss syndrome, gastric haemorrhage, peptic ulcer haemorrhage, small intestine haemorrhage
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Ecchymosis, skin haemorrhage	Petechiae, purpura, increased tendency to bruise, blood blister, skin ulcer haemorrhage
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
		Muscle haemorrhage
Renal and urinary disorders		
Haematuria		Haemorrhage urinary tract
Reproductive system and breast disorders		
Menorrhagia	Vaginal haemorrhage,	Menometrorrhagia, uterine

Table 21: Treatment-emergent adverse reactions in VTEtx patients

Common (≥1/100 to <1/10)	**Uncommon** (≥1/1,000 to <1/100)	**Rare** (≥1/10,000 to <1/1,000)
	metrorrhagia	haemorrhage, genital haemorrhage, breast haematoma, haematospermia, postmenopausal haemorrhage
General disorders and administration site conditions		
	Injection site haematoma, vessel puncture site haematoma	Injection site haemorrhage, infusion site haematoma
Investigations		
	Blood urine present, occult blood positive	Occult blood, red blood cells urine positive
Injury, poisoning, and procedural complications		
Contusion	Wound haemorrhage, post procedural haemorrhage, traumatic haematoma	Periorbital haematoma, vascular pseudoaneurysm, subcutaneous haematoma, procedural haemorrhage, post procedural haematoma, post procedural haematuria, extradural haematoma, renal haematoma, subdural haemorrhage

13. Overdose and treatment

There is no antidote to ELIQUIS. Overdose of ELIQUIS may result in a higher risk of bleeding.

In controlled clinical trials, orally-administered apixaban in healthy subjects at doses up to 50 mg daily for 3 to 7 days (25 mg twice a day for 7 days or 50 mg once a day for 3 days) had no clinically relevant adverse effects.

Administration of activated charcoal 2 and 6 hours after ingestion of a 20-mg dose of apixaban reduced mean apixaban AUC by 50% and 27%, respectively, and had no impact on C_{max}. Mean half-life of apixaban decreased from 13.4 hours when apixaban was administered alone to 5.3 hours and 4.9 hours, respectively, when activated charcoal was administered 2 and 6 hours after apixaban. Thus, administration of activated charcoal may be useful in the management of apixaban overdose or accidental ingestion.

Hemodialysis is unlikely to be an effective means of managing apixaban overdose (see section 4.3.4).

14. Storage condition

Please see details on the carton.

Store below 30°C.

15. Dosage forms and packaging available

Tablet 2.5 mg: cartons containing Alu-PVC/PVDC blisters of 30 film-coated tablets (3 blisters of 10 film-coated tablets each) or 60 film-coated tablets (6 blisters of 10 film-coated tablets each).

Tablet 5 mg: cartons containing Alu-PVC/PVDC blisters of 20 film-coated tablets (2 blisters of 10 film-coated tablets each), 30 film-coated tablets (3 blisters of 10 film-coated tablets each) or 60 film-coated tablets (6 blisters of 10 film-coated tablets each).

16. Name and address of marketing authorization holder

Pfizer (Thailand) Limited, Bangkok, Thailand

17. Date of revision of package insert

March 27, 2025

NOTE: Rotachrom® is a registered trademark of Diagnostica Stago.