

# เอกสารกำกับยาภาษาไทย

อะพิซ่า ซีซีพี 5 มก.

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

อะพิซ่า ซีซีพี 5 มก.

## 2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย Apixaban 5 มิลลิกรัม

## 3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

เม็ดรูปรี นูน เคลือบฟิล์มสีชมพู ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่งเม็ดยาและมีตัวอักษร “A” และ “P” อยู่คนละข้างของขีดแบ่งครึ่ง อีกด้านหนึ่งมีตัวเลข “5”

## 4. เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

### 4.1 เภสัชพลศาสตร์

#### กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Apixaban เป็นยาที่ให้โดยการรับประทาน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ FXa ที่ตำแหน่งออกฤทธิ์โดยตรงมีความจำเพาะเจาะจง และเป็นแบบผันกลับได้<sup>[1, 2, 3]</sup> มีฤทธิ์ในการต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic activity) โดยไม่จำเป็นต้องอาศัย antithrombin III Apixaban ยับยั้ง FXa ทั้งที่อยู่ในรูปอิสระและที่จับกับก้อนเลือดแล้ว และยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ prothrombinase ส่งผลให้การสร้าง thrombin และการเกิด thrombus ลดลง<sup>[1, 2, 3]</sup>

### 4.2 เภสัชจลนศาสตร์

Apixaban ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว มีค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ประมาณ 50% และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาภายหลังจากรับประทานยาไปแล้ว 3-4 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 87%<sup>[1, 4]</sup> apixaban ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับเป็นหลักโดยเอนไซม์ P450 cytochromes CYP3A4, CYP3A5 และถูกกำจัดออกทางไตและทางอุจจาระ ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและสารเมตาบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์<sup>[4]</sup>

## 5. ข้อบ่งใช้

ใช้ป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม

- ใช้ในการป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม<sup>[3, 5]</sup>

ใช้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง และหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย จากภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation)

- อะพิซ่า ซีซีพี 5 มก. มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมอง

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย และการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมกับการรักษาด้วยยา warfarin [1, 3, 5, 6]

### ใช้รักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)

อะพิซ่า ซีซีพี 5 มก. มีข้อบ่งใช้สำหรับ [1, 3, 5, 6]

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

## 6. ขนาดยาที่แนะนำ

### > ผู้ใหญ่:

**สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE): จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม**

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ควรรับประทานยาขนาดแรกภายใน 12 - 24 ชั่วโมง หลังจากการผ่าตัด [1, 3, 5]

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียม ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการรักษา คือ 32 - 38 วัน [1, 3]

ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม ระยะเวลาที่แนะนำสำหรับการรักษา คือ 10 - 14 วัน [1, 3]

**สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย จากภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation)**

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง [1, 3, 5]

ในผู้ป่วยที่มีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อย่าง ได้แก่ อายุเท่ากับหรือมากกว่า 80 ปี น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. หรือ creatinine ในซีรัมเท่ากับหรือมากกว่า 1.5 มก./เดซิลิตร ขนาดยาที่แนะนำ คือ 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง [1, 3, 5]

**สำหรับรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE)**

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ตามด้วย 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง. [1, 3, 5]

**สำหรับป้องกันการเกิดซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) และภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (PE)**

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หลังจากรักษา DVT หรือ PE เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน [1,

➢ **ภาวะไตทำงานบกพร่อง:**

**สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (ค่า creatinine clearance 15 – 29 มล.ต่อนาที) [1, 3, 5]

**สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย จากภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation)**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance 15 – 29 มล.ต่อนาที [3, 5]

**สำหรับการรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง (ค่า creatinine clearance 15 – 29 มล.ต่อนาที) [3]

➢ **ภาวะตับทำงานบกพร่อง:**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อย (Child-Pugh class A) เนื่องจากมีประสบการณ์การใช้ยาที่จำกัด ผู้ผลิตระบุว่าไม่สามารถแนะนำขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh class B) ไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh class C). [1, 6]

➢ **ผู้สูงอายุ:**

**สำหรับป้องกันภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE) จากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพกเทียมหรือข้อเข่าเทียม**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา [3]

**สำหรับป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดอื่นทั่วร่างกาย จากภาวะ atrial fibrillation ที่ไม่เกี่ยวข้องกับลิ้นหัวใจ (nonvalvular atrial fibrillation)**

ในผู้ป่วยที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 80 ปี และน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. หรือมีค่า creatinine ในซีรัมเท่ากับหรือมากกว่า 1.5 มก./เดซิลิตร ขนาดยาที่แนะนำ คือ 2.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง [1, 5, 6]

**สำหรับการรักษาภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา [3]

**7. วิธีการใช้ยา**

อะพิซา ซีซีที 5 มก. เป็นยาชนิดรับประทาน วันละ 2 ครั้ง โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร [1]

**8. ข้อห้ามใช้**

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อยา apixaban (anaphylactic reactions) หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ [1, 5, 6]

- ห้ามใช้ในผู้ที่กำลังมีภาวะเลือดออกทางพยาธิวิทยา [1, 5, 6]

## 9. คำเตือนและข้อควรระวัง

### 1) ความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก

ยา apixaban มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกรุนแรงและภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ควรหยุดใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกทางพยาธิวิทยา แนะนำผู้ป่วยให้ตระหนักถึงอาการที่เกี่ยวข้องกับอาการเสียเลือด และแนะนำผู้ป่วยให้รายงานอาการที่เกิดขึ้นทันทีหรือไปแผนกฉุกเฉิน<sup>[1, 5]</sup>

### 2) การหยุดยา

การหยุดยาก่อนกำหนดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน รวมทั้งยา apixaban จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หากหยุดการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดด้วยเหตุผลอื่นนอกเหนือจากภาวะเลือดออกทางพยาธิวิทยาหรือการรักษาเสร็จสิ้น พิจารณาให้ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตัวอื่นที่ครอบคลุม<sup>[5]</sup>

ควรหยุดการรักษาด้วยยา apixaban ชั่วคราวก่อนการผ่าตัดหรือทำหัตถการแบบรุกราน เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะเลือดออก<sup>[1]</sup>

### 3) ไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง<sup>[5]</sup>

4) ไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากมีข้อมูลทางคลินิกที่จำกัดในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance  $\leq 15$  มล./นาที และไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต<sup>[3]</sup>

## 10. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ

1) การให้ยา apixaban ร่วมกับ diltiazem ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้ง CYP3A4 และมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง P-gp ทำให้ค่า AUC และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของยา apixaban เพิ่มขึ้น 1.4 เท่า และ 1.3 เท่าตามลำดับ<sup>[1]</sup>

2) การให้ยา apixaban ร่วมกับ ketoconazole ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง P-gp และ CYP3A4 ทำให้ค่า AUC และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของยา apixaban เพิ่มขึ้น 2 เท่า และ 1.6 เท่าตามลำดับ<sup>[1]</sup>

3) การให้ยา apixaban ร่วมกับ naproxen ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ทำให้ค่า AUC และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของยา apixaban เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า และ 1.6 เท่าตามลำดับ<sup>[1]</sup>

4) การให้ยา apixaban ร่วมกับ rifampin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำ P-gp และ CYP3A4 ทำให้ค่า AUC และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของยา apixaban ลดลง 54% และ 42% ตามลำดับ<sup>[1]</sup>

5) การให้ยา apixaban ร่วมกับยาที่ส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น aspirin หรือยาต้านเกล็ดเลือดอื่นๆ heparin หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ ยากลุ่ม fibrinolytics ยากลุ่ม selective serotonin-reuptake ยากลุ่ม selective serotonin- and norepinephrine-reuptake inhibitors และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออก<sup>[1]</sup>

## 11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์: ข้อมูลการใช้ยา apixaban ในสตรีมีครรภ์ยังไม่เพียงพอ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามพบว่ามีภาวะเลือดออกในมารดาเพิ่มขึ้นขณะได้รับยา apixaban ในสัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์ ในขนาดยาตั้งแต่ 1 – 19 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์<sup>[1]</sup>

สตรีระหว่างให้นมบุตร: ยังไม่ทราบว่ายา apixaban ขับออกทางน้ำนมหรือไม่ ไม่แนะนำให้ใช้ยา apixaban ในสตรีระหว่างให้นมบุตร [1, 3]

## 12. อาการไม่พึงประสงค์ [2]

### อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ

ผิวหนัง: รอยฟกช้ำ (1.4% - 2.2%)

ระบบทางเดินอาหาร: เลือดออกตามไรฟัน (น้อยกว่า 0.1% - 1.4%)

ระบบเลือด: ภาวะที่มีเลือดออกในเนื้อเยื่อ (ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 1.3% - 1.5%)

ระบบสืบพันธุ์: ประจำเดือนมากผิดปกติ (1.4%)

ระบบทางเดินหายใจ: เลือดกำเดา (ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด 1.5% - 3.6%; การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%) ไอเป็นเลือด (น้อยกว่า 0.1% - 1.2%)

### อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง คือ

ระบบทางเดินอาหาร: เลือดออกในทางเดินอาหาร (ภาวะ atrial fibrillation 0.83% ต่อปี; การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%; ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด 0.1% - น้อยกว่า 1%) อุจจาระเป็นเลือด (0.1% - น้อยกว่า 1%) เลือดออกในช่องทวารหนัก (น้อยกว่า 0.1% - 1%) เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน

ระบบเลือด: เลือดออก (ภาวะ atrial fibrillation 2.08% ต่อปี; การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 2.88% - 4.83%) เลือดออกที่สำคัญ (0.1% - 2.13%) เลือดออกจากหัตถการ (การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%)

ตับ: ค่าเอนไซม์ alkaline phosphatase สูงขึ้น (การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%) การทำงานของตับผิดปกติ (การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%) ค่า serum bilirubin สูงขึ้น (การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%)

ระบบภูมิคุ้มกัน: ภาวะภูมิไวเกิน (atrial fibrillation น้อยกว่า 1%)

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: เลือดออกในกล้ามเนื้อ (น้อยกว่า 0.1% - น้อยกว่า 1%)

ระบบประสาท: เลือดออกเหนือเยื่อหุ้มสมองส่วนนอก เลือดออกในสมอง (0.33% - 0.34% ต่อปี) เลือดออกใต้เยื่อหุ้มกระดูกสันหลังที่ไม่ได้บาดเจ็บ เลือดออกใต้เยื่อหุ้มกระดูกสันหลังที่เกิดจากการบาดเจ็บ

ตา: เลือดออกที่เยื่อบุตา (0.1% - น้อยกว่า 1%) เลือดออกที่จอประสาทตา (0.1% - น้อยกว่า 1%)

ไต: ปัสสาวะเป็นเลือด (ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 1.4% - 2.1%; การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก 0.1% - น้อยกว่า 1%)

### 13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ไม่มียาแก้พิษสำหรับยา apixaban การได้รับยา apixaban เกินขนาดอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น

การให้ผงถ่านกัมมันต์ภายใน 2 ถึง 6 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา apixaban 20 มิลลิกรัม สามารถลดค่าเฉลี่ย AUC ของ apixaban ได้ 50% และ 27% ตามลำดับ โดยไม่มีผลกระทบต่อค่า  $C_{max}$  และลดค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ apixaban จาก 13.4 ชั่วโมง ลงมาเป็น 5.3 ชั่วโมง และ 4.9 ชั่วโมง ตามลำดับ ดังนั้นการให้ผงถ่านอาจมีประโยชน์ในการรักษาการได้รับ apixaban เกินขนาดหรือได้รับยาโดยไม่ได้ตั้งใจ <sup>[3]</sup>

### 14. สถานะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส <sup>[7]</sup>

### 15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

รูปแบบยา: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ขนาดบรรจุ: บรรจุในแผง PVDC-Alu blister หรือ Alu-Alu blister แผงละ 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 3, 6, 9, 12 แผง

### 16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต



บริษัทชุมชนเภสัชกรรม จำกัด (มหาชน)

1 ซอยคูบอน 11 แขวงรามอินทรา เขตคันนายาว กรุงเทพฯ 10230 ประเทศไทย

โทรศัพท์: 0-2943-0935-7 แฟกซ์: 0-2510-7874

### 17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

2 ธันวาคม 2565

# เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

## APIXA CCP 5 MG

### 1. Product Name

APIXA CCP 5 MG

### 2. Name and strength of active ingredient

Each film-coated tablet contains apixaban 5 mg

### 3. Product description

Pink, oval, biconvex film-coated tablet. One side has incision, letter “A” and “P” on each side. Another side has the figure “5”.

### 4. Pharmacodynamic/Pharmacokinetics

#### 4.1 Pharmacodynamic

##### Mechanism of action

Apixaban is an oral, reversible, direct and selective active site inhibitor of factor Xa (FXa).<sup>[1, 2, 3]</sup> It dose not require a cofactor (antithrombin III) for antithrombotic activity. Apixaban inhibits free and clot-bound FXa and prothrombinase activity, resulting in decreased thrombin generation and thrombus development.<sup>[1, 2, 3]</sup>

#### 4.2 Pharmacokinetics

Apixaban is rapid absorbed with an absolute bioavailability of about 50% and peak plasma concentrations are reached 3 – 4 hours after oral administration. Plasma protein binding is about 87%.<sup>[1, 4]</sup> Apixaban is metabolized in the liver mainly via the P450 cytochromes CYP3A4, CYP3A5 and is excreted renally and in the feces as unchanged drug and inactive metabolites. The half-life is about 12 hours.<sup>[4]</sup>

### 5. Indication

#### Prevention of venous thromboembolic events (VTE): elective hip or knee replacement surgery

- Prevention of venous thromboembolic events in adult patients who have undergone elective hip or knee replacement surgery.<sup>[3, 5]</sup>

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

- APIXA CCP 5 MG 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. [1, 3, 5, 6]

### **Treatment of venous thromboembolic events (VTE)**

APIXA CCP 5 MG is indicated for: [1, 3, 5, 6]

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

## **6. Recommended Dose**

### ➤ **Adult:**

#### ***Prevention of venous thromboembolic events (VTE): elective hip or knee replacement surgery***

The recommended dose is 2.5 mg twice daily. The initial dose should be administered at least 12 – 24 hours after surgery. [1, 3, 5]

In patients undergoing hip replacement surgery, the recommended duration of treatment is 32 to 38 days. [1, 3]

In patients undergoing knee replacement surgery, the recommended duration of treatment is 10 to 14 days. [1, 3]

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

The recommended dose is 5 mg twice daily. [1, 3, 5]

In patients at least 2 of the following characteristics, age  $\geq$  80 years, body weight  $\leq$  60 kg, or serum creatinine  $\geq$  1.5 mg/dL, the recommended dose is 2.5 mg twice daily. [1, 3, 5]

#### ***Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)***

The recommended dose is 10 mg twice daily for 7 days, followed by 5 mg twice daily. [1, 3, 5]

#### ***Prevention of recurrent deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)***

The recommended dose is 2.5 mg twice daily after at least 6 months of treatment for DVT or PE. [1, 3, 5]

### ➤ **Renal impairment:**

#### ***Prevention of venous thromboembolic events (VTE): elective hip or knee replacement surgery***

No dosage adjustment is necessary in patients with mild, moderate or severe (creatinine clearance 15 to 29 mL/min) renal impairment. [1, 3, 5]

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

No dosage adjustment is necessary in patients with creatinine clearance 15 to 29 mL/min [3, 5]

#### ***Treatment of venous thromboembolic events (VTE)***

No dosage adjustment is necessary in patients with mild, moderate or severe (creatinine clearance 15 to 29 mL/min) renal impairment. [3]



➤ **Hepatic impairment:**

No dosage adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). Because of limited experience, the manufacturer states that dosage recommendations cannot be provided in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B). The use of apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).<sup>[1, 6]</sup>

➤ **Elderly:**

***Prevention of venous thromboembolic events (VTE): elective hip or knee replacement surgery***

No dose adjustment required.<sup>[3]</sup>

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

If patients is  $\geq 80$  years of age and either weighs  $\leq 60$  kg or has a serum creatinine  $\geq 1.5$  mg/dL, then reduce dose to 2.5 mg twice daily.<sup>[1, 5, 6]</sup>

***Treatment of venous thromboembolic events (VTE)***

No dose adjustment required.<sup>[3]</sup>

## 7. Mode of Administration

APIXA CCP 5 MG is administered orally twice daily without regard to food.<sup>[1]</sup>

## 8. Contraindication

- Severe hypersensitivity reaction (anaphylactic reactions) to apixaban or any component of the formulation.<sup>[1, 5, 6]</sup>
- Active pathological bleeding.<sup>[1, 5, 6]</sup>

## 9. Warning and Precaution

### 1) Bleeding risk

Apixaban increases the risk of bleeding and can cause serious, potentially fatal bleeding. Discontinue use of apixaban in patients with active pathological hemorrhage. Advise patients to be aware of the signs any symptoms of blood loss and instruct them to immediately report them or go to an emergency department.<sup>[1, 5]</sup>

### 2) Discontinuation

Premature discontinuation of any oral anticoagulant including apixaban, increases the risk of thrombotic events. If anticoagulation is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of therapy, consider coverage with another anticoagulant.<sup>[5]</sup>

Apixaban therapy should be temporarily interrupted prior to any elective surgery or other invasive procedure to reduce the risk of bleeding.<sup>[1]</sup>

### 3) Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment.<sup>[5]</sup>

4) Apixaban is not recommended in patients with renal impairment. Because there is limit clinical experience in patients with creatinine clearance  $\leq 15$  mL/min and no data in patients undergoing dialysis. <sup>[3]</sup>

## 10. Interactions with Other Medication

1) Concomitant use of apixaban and diltiazem (a moderate CYP3A4 and weak P-gp inhibitor) increased AUC and peak plasma concentrations of apixaban by 1.4- and 1.3-fold, respectively. <sup>[1]</sup>

2) Concomitant use of apixaban and ketoconazole (a strong inhibitor of both P-gp and CYP3A4) substantially increased the AUC and peak plasma concentration of apixaban by 2- and 1.6-fold, respectively. <sup>[1]</sup>

3) Concomitant use of apixaban and naproxen (a P-gp inhibitor) increased the AUC and peak plasma concentration of apixaban by 1.5- and 1.6-fold, respectively. <sup>[1]</sup>

4) Concomitant use of apixaban and rifampin (a strong inducer of both P-gp and CYP3A4) decreased AUC and peak plasma concentration of apixaban by 54 and 42%, respectively. <sup>[1]</sup>

5) Concomitant use of apixaban and drugs that affect hemostasis (e.g., aspirin or other antiplatelet drugs, heparin or other anticoagulants, fibrinolytics, selective serotonin-reuptake inhibitors, selective serotonin- and norepinephrine-reuptake inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs)) increases the risk of bleeding <sup>[1]</sup>

## 11. Pregnancy and Lactation

**Pregnancy:** Data are lacking on the use of apixaban in pregnant women. Animal studies have not demonstrated any evidence of fetotoxic effects; however, increased maternal bleeding was observed when apixaban was administered to pregnant animals at doses ranging from 1-19 times the human exposure at the maximum recommended dose. <sup>[1]</sup>

**Lactation:** It is not known whether apixaban is excreted in breast milk. Apixaban is not recommended for use in breast-feeding women. <sup>[1, 5]</sup>

## 12. Undesirable Effects <sup>[2]</sup>

### Common

Dermatologic: contusion (1.4% to 2.2%)

Gastrointestinal: bleeding gums (Less than 0.1% to 1.4%)

Hematologic: hematoma (DVT 1.3% to 1.5%)

Reproductive: menorrhagia (1.4%)

Respiratory: bleeding from nose (DVT and pulmonary embolism 1.5% to 3.6%; DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%), hemoptysis (less than 0.1% to 1.2%)

## Serious

Gastrointestinal: gastrointestinal hemorrhage (atrial fibrillation 0.83%/year; DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%; DVT and pulmonary embolism 0.1% to less than 1%), hematochezia (0.1% to less than 1%), rectal hemorrhage (less than 0.1% to 1%), upper gastrointestinal bleeding

Hematologic: hemorrhage (atrial fibrillation 2.08%/year; DVT prophylaxis 2.88% to 4.83%), hemorrhage (0.1% to 1.4%), hemorrhage, major (0.1% to 2.13%), hemorrhage, operative (DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%)

Hepatic: Alkaline phosphatase raised (DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%), liver function test abnormal (DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%), Serum bilirubin raised (DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%)

Immunologic: hypersensitivity reaction (atrial fibrillation, less than 1%)

Musculoskeletal: hemorrhage of muscle (less than 0.1% to less than 1%)

Neurologic: extradural intracranial hematoma, intracranial hemorrhage (0.33% to 0.34% per year), non-traumatic spinal subdural hematoma, traumatic spinal subdural hematoma

Ophthalmic: conjunctival hemorrhage (0.1% to less than 1%), retinal hemorrhage (0.1% to less than 1%)

Renal: hematuria (DVT 1.4% to 2.1%; DVT prophylaxis 0.1% to less than 1%)

## **13. Overdose and Treatment**

There is no antidote to apixaban. Overdose of apixaban may result in a higher risk of bleeding. 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. <sup>[3]</sup>

## **14. Storage Condition**

Store below 30 °C <sup>[7]</sup>

## **15. Dosage Forms and Packaging Available**

**Dosage forms:** Film-coated tablets

**Packaging Available:** 10 tablets in PVDC-Alu blister or Alu-Alu blister pack, which packed in carton box of 3, 6, 9, 12 blisters.

**16. Name and Address of Manufacturer**



COMMUNITY PHARMACY PUBLIC COMPANY LIMITED

1 Soi Khubon 11, Ramintra, Kannayao, Bangkok 10230 Thailand

Tel. 0-2943-0935-7 Fax. 0-2510-7874

**17. Date of revision of package insert**

December 2<sup>nd</sup>, 2022