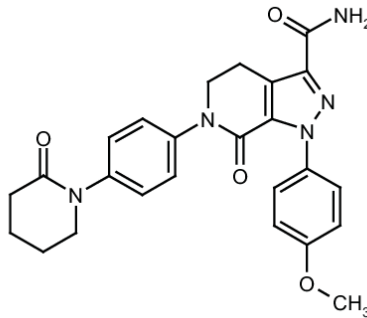


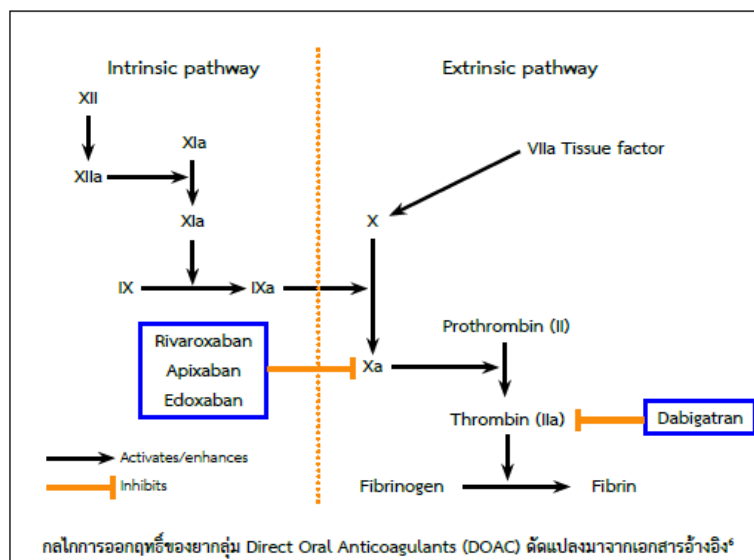
Apixaban 5 mg

1.1 ชื่อการค้า (Trade name) : Apixaban Tablet 5 mg

1.2 ชื่อยาทั่วไปและขนาดความแรง (Generic name and potency) : Apixaban 5 mg



ยากลุ่ม Direct Oral Anticoagulants (DOAC) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor ที่เกี่ยวข้องกับ การแข็งตัวของเลือด โดยกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นผ่าน intrinsic pathway และ extrinsic pathway ทำให้เกิด platelet plug และ fibrin mesh ส่วนการเกิด clot มาจาก 2 กระบวนการ คือ 1) primary hemostasis ทำให้เกล็ดเลือดเกิดการรวมกลุ่มเป็น platelet plug ไปคลุมบริเวณที่หลอดเลือด เสียหายแล้วจะเกิด 2) secondary hemostasis ทำให้เกิด fibrin network เกิดเป็น clot เกิดขึ้นซึ่งเป็น กระบวนการที่เกิดขึ้นปกติในร่างกาย ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยา DOACจะไปยับยั้งการทำงานของ factor โดยตรง ยา Apixaban ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa อย่างจำเพาะเจาะจงและผันกลับได้ ทำให้ prothrombin ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น thrombin



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม DOAC

1.3 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

Absorption :	
■ Tmax (hr)	3-4
■ Bioavailability (%)	50
■ ผลของอาหารต่อการดูดซึม	อาหารที่มีไขมันสูงเพิ่ม Tmax 1 ชั่วโมง แต่ไม่มีผลต่อ Cmax, AUC, และ t1/2
Distribution :	
Vd (L)	21
Plasma protein binding (%)	87
Metabolism :	
	ตับ: ผ่าน CYP3A4 เป็น substrate ของ CYP3A4 และ P-glycoprotein
Excretion :	
Cl (L/hr)	3.3
t1/2 (hr)	11.1-12
Route	ขับออกผ่านทางอุจจาระในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ และขับผ่านทางไตร้อยละ 27 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง

1.4 ข้อบ่งใช้ (Indication)

- การรักษาภาวะลิ่มเลือดที่หลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism, VTE)
- การป้องกันการเกิด Stroke ในผู้ป่วย Atrial fibrillation (AF)
- การป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยผ่าตัดสะโพกหรือเข่า

1.5 ขนาดและวิธีใช้ (Dosage and Administration)

ข้อบ่งใช้และขนาดยา	Apixaban
Venous Thromboembolism	10 mg BID 7 วัน ตามด้วย 5 mg BID
Atrial fibrillation	5 mg BID
Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty	2.5 mg BID
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง	VTE : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา AF : Creatinine $\geq$ 1.5 mg/dL : 2.5 mg BID Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

1.6 ข้อห้ามใช้ (Contraindication) :

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อยา Apixaban (Anaphylactic Reactions) หรือ ส่วนประกอบอื่นๆในตำรับ
- ห้ามใช้ในผู้ที่กำลังมีภาวะเลือดออกทางพยาธิวิทยา

1.7 อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Drug Reaction) :

อาการไม่พึงประสงค์	Apixaban
มากกว่าร้อยละ 10	อาการเลือดไหลไม่หยุด
ร้อยละ 1-10	ประจำเดือนมามากผิดปกติ เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะมีเลือดปน ภาวะโลหิตจาง เลือดออกทางผิวหนัง เลือดออกทางตา แผลฟกช้ำ เลือดดำเตาไหล ไอเป็นเลือด
น้อยกว่าร้อยละ 1	Allergic angioedema, Anaphylaxis, Hypersensitivity Reaction

1.8 บัญชียาหลักแห่งชาติ :บัญชี NED

1.9 อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) :

ตารางที่ 4 ปฏิกริยาระหว่างยาต่อระดับยา direct oral anticoagulants แต่ละชนิดในพลาสมา (area under the curve)¹⁵

ยา	กลไก	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
ยารักษาการเดินของหัวใจผิดปกติ					
Amiodarone	แย่งจับกับ P-gp ปานกลาง	+12 ถึง 60%	ไม่มีข้อมูล	+40%	มีผลน้อย
Diltiazem	แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน	ไม่มีผล	+40%	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Dronedarone	แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน	+70 ถึง 100%*	ไม่มีข้อมูล	+85%*	มีผลปานกลาง*
Quinidine	แย่งจับกับ P-gp	+53%	ไม่มีข้อมูล	+77%	ไม่มีข้อมูล
Verapamil	แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน	+12 ถึง 180%*	ไม่มีข้อมูล	+53%	ไม่มีผล
ยาปฏิชีวนะ					
Clarithromycin และ erythromycin	แย่งจับกับ P-gp ปานกลาง และยับยั้ง CYP3A4 สูง	+15 ถึง 20%	+60%	+90%*	+34% (erythromycin)/ +54% (clarithromycin)
Rifampicin	กระตุ้น P-gp/BCRP และยับยั้ง CYP3A4/CYP2J2	-66%*	-54%*	-35% (แต่มี active metabolite เพิ่มขึ้น)	ลดได้ถึง 50%*
ยาด้านไวรัส					
HIV protease inhibitors	กระตุ้นหรือยับยั้ง P-gp/BCRP และยับยั้ง CYP3A4	ไม่มีข้อมูล*	เพิ่มขึ้นมาก*	ไม่มีข้อมูล*	เพิ่มได้ถึง 153%*
ยาด้านเชื้อรา					
Fluconazole	ยับยั้ง CYP3A4	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	+42% (กรณีให้แบบทั่วร่างกาย)
Itraconazole และ ketoconazole	แย่งจับกับ P-gp/BCRP อย่างแรง และยับยั้ง CYP3A4	+140 ถึง 150%*	+100%*	+87 ถึง 95%*	เพิ่มได้ถึง 160%*
อื่น ๆ					
Naproxen	แย่งจับกับ P-gp	ไม่มีข้อมูล	+55%	ไม่มีผล	ไม่มีข้อมูล

* ห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน; * พิจารณาปรับขนาดยาหรือเปลี่ยนไปใช้ DOAC ชนิดอื่น;

* ห้ามใช้ เนื่องจากระดับยา DOAC ในพลาสมาลดลง

+ ระดับยา DOAC ในพลาสมาเพิ่มขึ้น; - ระดับยา DOAC ในพลาสมาลดลง

BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; P-gp = p-glycoprotein

2. การศึกษา :

ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้านยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้แนะนำการรักษา DVT หรือ PE ด้วย heparin 5-10 วัน ตามด้วยยา Warfarin ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน กำหนด Target INR 2-3 หากมีปัจจัยเสี่ยงหลงเหลืออยู่ให้การรักษาต่อเนื่องถึง 6 เดือน

การศึกษาข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยากลุ่ม DOAC จำนวน 12 การศึกษา

- การศึกษา Systemic review และ Meta-Analysis ของ Elsbaie และคณะ เป็นการรวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) จำนวน 10 การศึกษา (DOAC เทียบกับ VKA) และการศึกษาแบบ Observational study จำนวน 4 การศึกษา (DOAC เทียบกับ Warfarin) พบว่า ผลของ DOAC ต่อการเกิด Recurrent VTE และ Major Bleeding ไม่แตกต่างจาก VKA หรือ Warfarin
- การศึกษา Systemic review, Network Meta-Analysis และ Cost-Effectiveness Analysis จำนวน 9 การศึกษา (DOAC เทียบกับ Warfarin) ไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิด Symptomatic VTE, DVT หรือ PE แต่พบว่า Apixaban (5 mg BID) และ Rivaroxaban (15 mg BID then 20 mg BID) สามารถลดความเสี่ยงการเกิด Major Bleeding ได้

ตารางเปรียบเทียบยา Dabigatran และ Apixaban

1. ข้อบ่งใช้และขนาดยา	Dabigatran	Apixaban
➤ Venous Thromboembolism	150 mg BID	10 mg BID 7 วัน ตามด้วย 5 mg BID
➤ Atrial fibrillation	110 หรือ 150 mg BID	5 mg BID
➤ Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty	220 mg OD	2.5 mg BID
➤ การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง	VTE, AF : CrCl 30-50 mL/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty : ไม่มีข้อมูล	VTE : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา AF : Creatinine $\geq$ 1.5 mg/dL : 2.5 mg BID Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
2. อาการไม่พึงประสงค์	Dabigatran	Apixaban
มากกว่าร้อยละ 10	อาการเลือดไหลไม่หยุด	อาการเลือดไหลไม่หยุด
ร้อยละ 1-10	ไม่สบายท้อง ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย กรดไหลย้อน เลือดออกในทางเดินอาหาร	ประจำเดือนมาผิดปกติ เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะมีเลือดปน ภาวะโลหิตจาง เลือดออกทวารหนัก เลือดออกทวารหนัก แผลฟกช้ำ เลือดดำเตาไหล ไอบีเป็นเลือด
น้อยกว่าร้อยละ 1	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน Allergic angioedema, Anaphylactic shock	Allergic angioedema, Anaphylaxis, Hypersensitivity Reaction