



胃腸道疾病	
腹痛	常見
下消化道出血	常見
上消化道出血	常見
口腔/咽部出血	常見
噁心	常見
後腹腔出血	罕見
肝膽疾病	
血中膽紅素增加	常見
γ-麩胺醯轉移酶(gamma GT)增加	常見
血中鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)增加	不常見
轉胺酶增加	不常見
皮膚及皮下組織疾病	
皮膚軟組織出血	常見
皮疹	常見
搔癢	常見
蕁麻疹	不常見
肌肉骨骼及結締組織疾病	
肌肉內出血(未發生腔室症候群)	罕見
關節內出血	罕見
腎臟及泌尿系統疾病	
肉眼可見之血尿/尿道出血	常見
生殖系統及乳房疾病	
陰道出血 ¹	常見
一般性疾患及用藥部位狀況	
穿刺處出血	常見

檢查	
肝功能檢驗值異常	常見
傷害、中毒及治療併發症	
手術部位出血	不常見
硬膜下出血	罕見
治療相關出血	罕見

¹ 計算通報率時是以臨床試驗中的女性族群作為分母。陰道出血的通報在未滿50歲的女性中相當常見，但在超過50歲的女性中則不常見。

特定不良反應的說明

出血後貧血

由於Lixiana[®]的藥理作用機轉，使用時可能會增加任何組織或器官有較高的潛在或明顯出血風險，而引起出血後貧血。臨床徵象、症狀與嚴重程度(包括死亡)會因出血及/或貧血的部位及嚴重度或程度而有所不同(請參閱9節)。在臨床研究中，觀察到長期使用Lixiana[®]發生粘膜出血(例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血)與貧血之情形，相較於VKA治療發生比率偏高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以偵測潛在出血。特定病人族群可能會有較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病人及/或合併接受會影響止血作用治療的病人(請參閱5.1節)。經期出血可能會增加及/或延長。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或原因不明腫脹、呼吸困難與原因不明休克。

Lixiana[®]曾通報發生的已知嚴重出血併發症包括腔室症候群與因灌流不足引起的腎衰竭。因此，在為接受抗凝血治療的病人進行評估時，均應考量出血的可能性。

8.2 臨床試驗經驗

請參閱8.1節。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應的通報

在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要。這能讓藥品的效益/風險特性持續受到監測。醫護人員應對任何疑似不良反應，透過國家的通報系統進行通報。

9 過量

Lixiana[®]用藥過量時可引起出血。目前服用藥物過量的案例數仍相當有限。

目前Lixiana[®]並無可拮抗其藥效作用的專一特定解毒劑。

Lixiana[®]藥物過量時可考慮早期給予活性碳，以減少吸收。由於使用活性碳減少Lixiana[®]吸收的作法尚未於Lixiana[®]研發中進行特別研究，因此，此項建議是依據藥物過量的標準治療與相似成分的現有資料所提出。

出血的處置

若接受Lixiana[®]的病人發生出血併發症，應延後給予下個Lixiana[®]劑量，或在適當的情況下停止治療。Lixiana[®]的半衰期約為10至14小時(請參閱11節)。應依據出血的嚴重程度與部位進行不同的處置。可在需要時進行適當的症狀性治療，例如

mechanical compression(例如：嚴重流鼻血)、手術止血、液體補充與血流力學支持、血液製品(依據相關的貧血或凝血障礙給予紅血球濃厚液或新鮮冷凍血漿)或血小板。

在無法以輸血或止血處置的危及生命出血情況，給予4因子凝血酶原複合濃縮劑(4-factor prothrombin complex concentrate (PCC)) 50 IU/公斤曾顯示可在完成輸注後30分鐘逆轉Lixiana®作用。

亦可考慮使用重組第VIIa因子(r-FVIIa)治療。然而，此產品使用於接受Lixiana®病人的臨床經驗有限。在重大出血時，應依據當地情況考慮尋求專家諮詢。

預期Protamine sulfate與維生素K不會影響Lixiana®的抗凝血活性。

目前並無Lixiana®接受者使用抗纖維蛋白溶解劑(tranexamic acid、aminocaproic acid)的經驗。也無Lixiana®接受者使用全身性止血劑(desmopressin、aprotinin)的經驗及科學理論基礎(scientific rationale)。由於Lixiana®的血漿蛋白結合率高，預期無法以透析排除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lixiana®是一種具有高度選擇性、直接且可逆之第Xa凝血因子(FXa)抑制劑；FXa為凝血連鎖反應最終共同路徑(final common pathway)中的絲胺酸蛋白酶。Lixiana®可抑制游離態FXa，以及凝血酶原酶(prothrombinase)的活性。凝血連鎖反應中的FXa若受到抑制，可減少凝血酶(thrombin)的生成、延長凝血時間，並降低血栓形成的風險。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：抗血栓藥物，直接凝血因子Xa抑制劑(direct factor Xa inhibitor)；ATC碼：B01AF03

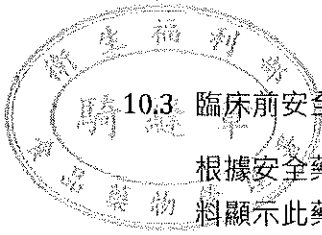
藥效學效果

Lixiana®可在1 - 2小時內迅速產生藥效，並產生相對應的Lixiana®曝露量(C_{max})。以抗第Xa凝血因子(anti-FXa assay)活性分析法測出的藥效學效果具有可預測的特性，Lixiana®的劑量和濃度具有相關性。由於可抑制FXa，因此Lixiana®亦可延長凝血時間，例如凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)及活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。在上述凝血檢測上觀察到的變化預期可於治療劑量下出現，但這些變化幅度不大且有高度的變異性，在Lixiana®抗凝血效果的監測上並無用處。

由rivaroxaban、dabigatran或apixaban轉換為Lixiana®時對凝血指標造成的影響

在臨床藥理學研究中，健康受試者曾服用每日一次rivaroxaban 20毫克、每日兩次dabigatran 150毫克，或每日兩次apixaban 5毫克，且均於第4天服用單一劑量Lixiana®60毫克進行研究。該試驗測量凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)和其他凝血生物標記(如抗第Xa凝血因子活性、aPTT)所受到的影響。結果在第4天轉換成Lixiana®之後，該試驗測量凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)與服用rivaroxaban和apixaban的第3天相同，在dabigatran方面，則觀察到曾接受dabigatran治療者在接受Lixiana®後表現出較單獨接受Lixiana®後有較長的活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。其原因被認定為由dabigatran治療的殘留效應所致，然而，此情況並未造成出血時間延長。

根據上述資料，從這些抗凝血劑轉換成Lixiana®時，開始服用第一劑Lixiana®的時間可落在前一種抗凝血劑的原訂下一劑服用時間(參見第3.1節)。



10.3 臨床前安全性資料

根據安全藥理學、重覆給藥毒性、基因毒性、致癌潛力或光毒性等傳統研究的結果，非臨床資料顯示此藥對人體並無特殊危害。

生殖毒理學

於較高劑量下Lixiana®會在大鼠和兔子身上引起陰道出血，但對於親代雌大鼠的生殖表現並無影響。

在大鼠中，並未觀察到藥物對雄鼠或雌鼠生育力的影響。

在動物生殖研究中，於200毫克/公斤的劑量下(根據總體表面積[毫克/平方公尺]換算，約為60毫克/日之最大建議人體劑量(maximum recommended human dose; MRHD)的65倍)，可發現兔子身上出現膽囊變異的發生率有上升現象。在大鼠和兔子身上，分別在300毫克/公斤/日(約為MRHD的49倍)及200毫克/公斤/日(約為MRHD的65倍)的劑量下會有著床後流產案例增加的現象。對兔子給予600毫克/公斤/日(約為MRHD的195倍)會使胎兒的骨骼變異增加。

在泌乳中的大鼠身上，Lixiana®會分泌至乳汁中。

在懷孕大鼠的藥物分佈試驗中，Lixiana®會穿透胎盤而分佈到胎兒組織中。

11 藥物動力學特性

吸收

Lixiana®在人體吸收時，最高血漿濃度約在1 - 2小時內達到。絕對生體可用率約為62%。各種食物提高最高曝露量的程度不一，但對於總曝露量的影響不大。在ENGAGE AF-TIMI 48和Hokusai-VTE等試驗中，Lixiana®是在搭配食物或未搭配食物的條件下使用。在pH值 ≥ 6.0 的條件下，Lixiana®的溶解度甚低。然而併用質子幫浦抑制劑，不會對Lixiana®的曝露量造成顯著影響。

在一項針對30名健康受試者的研究中，將60毫克 edoxaban錠劑壓碎後混和於蘋果泥中口服使用，或將其懸浮於水中經鼻胃管給藥，其平均AUC及 C_{max} 皆具相同之生體可用率。鑒於edoxaban具可預測且與劑量成比例的藥物動力學特性，此研究之生體可用率結果亦可能適用於較低劑量之edoxaban。

分佈

藥物的分佈屬於雙相分佈。分佈體積為 107 ± 19.9 升。

體外試驗下與血漿蛋白的結合率約為55%。在每日一次的用藥頻率下，Lixiana®不會產生具有臨床意義的累積現象(累積比：1.14)。穩定態濃度可於3天內達成。

生物轉化

原型Lixiana®為血漿內的主要型態。Lixiana®的代謝途徑包括水解(由羧酸酯酶1)、結合(conjugation)或氧化(由CYP3A4/5執行)(<10%)。Lixiana®共有三種活性代謝物，其主要代謝產物(M-4)；經由水解生成仍具有活性，但在健康受試者中，佔原藥物曝露量的不到10%。其他代謝產物的曝露量則不到5%。Lixiana®為外排出轉輸蛋白P-糖蛋白(P-gp)的受質，但非攝入轉輸蛋白(例如有機陰離子轉輸蛋白多肽OATP1B1、有機陰離子OAT1或OAT3或有機陽離子轉輸蛋白OCT2)的受質。其活性代謝物為OATP1B1的受質。

排除

在健康受試者中，總清除率據估計為 22 ± 3 升/小時；50%是經由腎臟排出(11升/小時)。腎臟所排出的量約佔服用劑量的35%。其他藥量的清除方式則為代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。經口服的

(

$t_{1/2}$ 為10 - 14小時。

線性/非線性

在健康受試者中，從15毫克到60毫克的劑量，Lixiana[®]具有大致上與劑量呈正比的藥物動力學特性。

特殊族群

老年病人

在第三期樞紐性臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，將腎功能及體重納入考量後，可發現年齡對Lixiana[®]的藥物動力學特性並無額外臨床上顯著的影響。

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度(CrCl > 50 - 80毫升/分鐘)、中度(CrCl : 30 - 50毫升/分鐘)和重度(CrCl < 30毫升/分鐘但並未接受透析治療)腎功能不全的受試者，其血漿AUC會分別上升32%、74%和72%。在腎功能不全病人中，Lixiana[®]代謝物分布不同，會形成較多量的活性代謝物。

不論腎功能如何，Lixiana[®]血漿濃度與抗第Xa因子活性間均存在線性關係。

末期腎病且正接受腹膜透析的受試者，其總曝露量會比健康受試者高出93%。

族群藥物動力學模型顯示，重度腎功能不全(CrCl : 15-29毫升/分鐘)病人的曝露量約為腎功能正常者的兩倍。

依據CrCl分類的抗第Xa因子活性

以下表4為各適應症依據CrCl分類的Lixiana[®]抗第Xa因子活性。

表4：依據肌酸酐清除率分類的Lixiana[®]抗第Xa因子活性

Lixiana [®] 劑量	CrCl (毫升/分鐘)	Lixiana [®] 給藥後的抗 第Xa因子活性 (IU/mL) ¹	Lixiana [®] 給藥前的抗 第Xa因子活性 (IU/mL) ²
中位數 [範圍2.5 - 97.5%]			
預防中風與全身性栓塞：NVAf			
30毫克QD	≥30至≤50	2.92 [0.33 - 5.88]	0.53 [0.11 - 2.06]
60毫克QD*	>50至≤70	4.52 [0.38 - 7.64]	0.83 [0.16 - 2.61]
	>70至≤90	4.12 [0.19 - 7.55]	0.68 [0.05 - 2.33]
	>90至≤110	3.82 [0.36 - 7.39]	0.60 [0.14 - 3.57]
	>110至≤130	3.16 [0.28 - 6.71]	0.41 [0.15 - 1.51]
	>130	2.76	0.45

		[0.12 - 6.10]	[0.00 - 3.10]
治療DVT、治療PE與預防DVT與PE (VTE)			
30毫克QD 藥物	≥30至≤50	2.21 [0.14 - 4.47]	0.22 [0.00 - 1.09]
60毫克QD*	>50至≤70	3.42 [0.19 - 6.13]	0.34 [0.00 - 3.10]
	>70至≤90	2.97 [0.24 - 5.82]	0.24 [0.00 - 1.77]
	>90至≤110	2.82 [0.14 - 5.31]	0.20 [0.00 - 2.52]
	>110至≤130	2.64 [0.13 - 5.57]	0.17 [0.00 - 1.86]
	>130	2.39 [0.10 - 4.92]	0.13 [0.00 - 2.43]

* ≤ 60 公斤的低體重者或併用特定P-醣蛋白(P-gp)抑制劑者將劑量降低至30毫克

¹ 給藥後相當於C_{max} (於給予Lixiana[®]後1-3小時收集給藥後檢體)

² 給藥前相當於C_{min}

儘管Lixiana[®]治療無需定期監測，在Lixiana[®]曝藥量可協助進行臨床決定的特別情況下，仍可採用校正後的抗第Xa因子活性定量法來估計抗凝血作用，例如：過量與緊急手術(請同時參閱5.1節)。

血液透析

一次為期4小時的血液透析療程可使Lixiana[®]總曝露量下降至不到9%。

肝功能不全

與相對應的健康對照組比較，輕度或中度肝功能不全病人的藥物動力學特性和藥效學特性與之相當。Lixiana[®]尚未有用於重度肝功能不全病人的研究(參見第3節)。

性別

在第三期臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，將體重納入考量後，可發現性別對於Lixiana[®]的藥物動力學特性並無額外臨床上顯著的影響。

族群

在臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，可發現亞洲病人和非亞洲病人的尖峰及總曝露量相近。

體重

在臨床試驗ENGAGE AF-TIMI 48的族群藥物動力學分析中，相較於體重中位數較高(84公斤)的病人，體重中位數較低(55公斤)的病人，其C_{max}和AUC分別高出40%和13%。在第三期臨床試驗中(涵蓋非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞兩種適應症)，體重≤ 60公斤的病人服用劑量減半的Lixiana[®]，結果療效與warfarin相近但出血事件較少。

藥物動力學/藥效學關係

PT(Prothrombin time)、INR、aPTT(activated partial thromboplastin time)和抗第Xa(anti-Factor Xa)凝血因子活性均與Lixiana[®]濃度呈現線性相關。

12 臨床試驗資料

預防中風及全身性栓塞

針對心房纖維顫動的Lixiana[®]臨床試驗計畫，其目的是在具有中至高度中風及全身性栓塞風險的非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)病人中，證明兩種劑量組別的Lixiana[®]相較於warfarin在預防中風和全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)上的療效及安全性。

在ENGAGE AF-TIMI 48樞紐試驗中(此為一項事件驅動、第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、平行分組試驗)，21,105名平均鬱血性心衰竭、高血壓、年齡大於75歲、糖尿病、中風(CHADS₂)分數為2.8分的受試者被隨機分配至每日一次Lixiana[®]30毫克治療組，或每日一次Lixiana[®]60毫克治療組或warfarin組。兩個Lixiana[®]治療組中的受試者若滿足下列一項或多項臨床因子，需將其劑量減半：中度腎功能不全(CrCl：30 - 50毫升/分鐘)、體重偏低(≤ 60公斤)，或併用特定P醣蛋白抑制劑(verapamil、quinidine、dronedaron)。

主要療效評估指標是由中風和SEE所組成的複合式指標。次要療效評估指標包括：由中風、SEE及心血管(CV)死亡事件組成的複合式指標；重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular event; MACE)，是由非致命心肌梗塞(MI)、非致命中風、非致命全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)及因心血管(CV)成因或出血所引起的死亡事件組成的複合式指標；及由中風、SEE和所有成因死亡事件所組成的複合式指標。

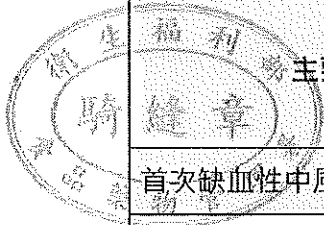
Lixiana[®]60毫克及30毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數皆為2.5年。Lixiana[®]60毫克及30毫克治療組的試驗追蹤時間中位數皆為2.8年。60毫克和30毫克治療組的治療人數中位數分別為15,471人/年和15,840人/年；而60毫克和30毫克治療組的追蹤人數中位數則分別為19,191人/年和19,216人/年。

在warfarin組中，TTR (維持於治療範圍內INR 2.0至3.0的時間)中位數為68.4%。

療效主要分析目的在於證明Lixiana[®]相較於warfarin對於修正後意向治療(modified intention to treat; mITT)族群在治療期間或最後一劑後3日內首次中風或SEE上的不劣性。有關中風或SEE的主要療效指標，Lixiana[®] 60毫克表現出對於warfarin的不劣性(hazard ratio; HR) 97.5% CI上限低於事先限定的不劣性臨界值1.38)(表5)。

表 5：ENGAGE AF-TIMI 48研究的中風與SEE(mITT，治療期)

主要指標	Lixiana [®] 60 毫克 (含劑量降低至30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次中風/SEE ^a		
n	182	232
事件發生率(%/yr) ^b	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
不劣性P值 ^c	<0.0001	



主要指標	Lixiana®60 毫克 (含劑量降低至30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次缺血性中風		
n	135	144
事件發生率(%/yr) ^b	0.87	0.93
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
首次出血性中風		
n	40	76
事件發生率(%/yr) ^b	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
首次SEE		
n (%/yr) ^a	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

縮寫：HR=相較於warfarin的危險比，CI=信賴區間，n=事件數，mITT=修正後意向治療族群，N=mITT族群受試者人數，SEE=全身性栓塞事件，yr=年。

a 一名受試者可出現於多行中。

b 事件發生率(%/yr)計算方式為事件數/受試者年曝藥量。

c 雙尾p值是依據不劣性臨界值1.38得出。

在ITT族群(優越性分析)的全部研究期間，Lixiana®60毫克組有296名受試者裁定發生中風或SEE(每年1.57%)，warfarin組則有337名受試者(每年1.80%)。相較於接受warfarin治療的受試者，Lixiana®60毫克組的HR為0.87(99% CI：0.71、1.07，優越性p=0.08)。

在次群組分析中，在劑量於ENGAGE AF-TIMI 48試驗中(因為體重≤60公斤、患有中度腎功能不全，或併用P醣蛋白抑制劑)調降為30毫克的60毫克治療組受試者方面，主要評估指標的事件發生率為每年2.29%；而在相對應的warfarin組受試者方面，事件發生率則為每年2.66% [HR (95% CI)：0.86 (0.66, 1.13)]。

在預設之主要次群組(必須調降劑量者)，包括根據年齡、體重、性別、腎功能狀態、先前的中風或暫時性腦缺血發作、糖尿病和P醣蛋白抑制劑者方面，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

最低3個四分位數(INR TTR ≤ 57.7%至≤ 73.9%)中，INR於目標範圍內(INR TTR)平均時間較短的warfarin中心其主要指標危險比(Lixiana®60毫克相較於warfarin)為0.73-0.80。warfarin治療最佳對照的中心則為1.07 (INR值>73.9%位於治療範圍內的第4個四分位數)。

Lixiana®相較於warfarin在主要研究結果(中風/SEE)與腎功能分析有統計上顯著的交互作用(p值0.0042)；

mITT，全部研究期間。

表6為ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAF病人依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE。兩個治療群組的事件率均隨著CrCl的增加而降低。

表6：ENGAGE AF-TIMI 48研究中mITT分析集於全部研究期間依據肌酸酐清除率分類的缺血性中風/SEE

CrCl次族群 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	63	1.89	1,305	67	2.05	0.93 (0.66, 1.31)
>50至≤70	2,093	85	1.51	2,106	95	1.70	0.88 (0.66, 1.18)
>70至≤90	1,661	45	0.99	1,703	50	1.08	0.92 (0.61, 1.37)
>90至≤110	927	27	1.08	960	26	0.98	1.10 (0.64, 1.89)
>110至≤130	497	14	1.01	469	10	0.78	1.27 (0.57, 2.85)
>130	462	10	0.78	418	3	0.25	--*

縮寫：CrCl=肌酸酐清除率；N=mITT族群全部研究期間的受試者人數；mITT=改良式治療意向；n=次族群組病人人數；HR=相較於warfarin的風險比率；CI=信賴區間。

*若單一治療組事件<5則未分析HR。

腎功能次群組的次要療效指標分析結果與主要指標分析結果相似。

使用全部研究期間的ITT進行優越性檢定。

Lixiana®60毫克治療組發生中風與SEE的受試者人數少於warfarin組(分別為每年1.57%與1.80%)，HR為0.87 (99% CI：0.71、1.07，優越性p=0.0807)。

比較Lixiana®60毫克治療組與warfarin組中風、SEE與CV死亡率HR (99% CI)的事先制定複合指標為0.87 (0.76、0.99)、MACE為0.89 (0.78、1.00)、中風、SEE與所有成因死亡率為0.90 (0.80、1.01)。ENGAGE AF-TIMI 48研究中，接受Lixiana®60毫克(含降低劑量至30毫克者)受試者的所有成因死亡(裁定為死亡)為769名(每年3.99%)，相較之下，warfarin組為836名(每年4.35%)[HR (95% CI): 0.91 (0.83、1.01)]。

依據腎功能次群組(Lixiana®相較於warfarin)的所有成因死亡率(裁定為死亡)：CrCl 30至≤50 毫升/分鐘[HR (95% CI)：0.81 (0.68、0.97)]；CrCl >50至<80毫升/分鐘[HR (95% CI)：0.87 (0.75、1.02)]；CrCl

111 09.21
≥80毫升/分鐘[HR (95% CI) : 1.15 (0.95、1.40)]。

Lixiana®60毫克(含劑量降低至30毫克者)表現出較warfarin為低[HR (95% CI) : 0.86 (0.77、0.97)]的
心血管死亡率。

依據腎功能次群組(Lixiana®相較於warfarin)的裁定療效心血管死亡率：CrCl 30至≤50 毫升/分鐘[HR
(95% CI) : 0.80 (0.65、0.99)]；CrCl >50至<80毫升/分鐘[HR (95% CI) : 0.75 (0.62、0.90)]；CrCl
≥ 80 毫升/分鐘[HR (95% CI) : 1.16 (0.92、1.46)]。

主要安全性評估指標為重大出血。

在重大出血方面，Lixiana®60毫克治療組相較於warfarin組有顯著的風險下降現象(分別為每年
2.75%和3.43%) [HR (95% CI) : 0.80 (0.71, 0.91) ; p = 0.0009]。顱內出血(分別為每年0.39%和
0.85%) [HR (95% CI) : 0.47 (0.34, 0.63) ; p < 0.0001]。以上及其他出血類型數據如表 7。

致命出血事件在Lixiana®60毫克治療組也顯著少於warfarin組(0.21%和0.38%) [HR (95% CI) : 0.55
(0.36, 0.84) ; 優越性檢定的p值 = 0.0059]。這主要歸因於致命性顱內出血事件的減少[HR (95%
CI) : 0.58 (0.35, 0.95) ; p = 0.0312]。

表7：ENGAGE AF-TIMI 48試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析

	Lixiana®60毫克 (含劑量調降為30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
重大出血		
n	418	524
事件發生率(%/yr) ^a	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p值	0.0009	
顱內出血 ^b		
n	61	132
事件發生率(%/yr) ^a	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
致命出血		
n	32	59
事件發生率(%/yr) ^a	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
臨床相關之非重大出血事件		



n	1,214	1,396
事件發生率(%/yr) ^a	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
任何經確認的出血 ^c		
n	1,865	2,114
事件發生率(%/yr) ^a	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

縮寫：ICH=顱內出血；HR =相較於warfarin的危險比；CI =信賴區間；CRNM =臨床相關之非重大出血事件；n =發生事件的受試者人數；N =安全性族群內的受試者人數；yr =年。

^a 事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以每年治療人數。

^b 顱內出血包含原發性出血性中風、蜘蛛網膜下腔出血、硬膜上/下出血，以及帶有嚴重出血性轉換(hemorrhagic conversion)現象的缺血性中風。所有在經判定腦血管和非顱內出血電子個案報告表上所通報、且經判定人員確認的顱內出血，都會計入顱內出血事件數中。

^c 「任何經確認的出血」包含判定人員定義為臨床上顯著者。

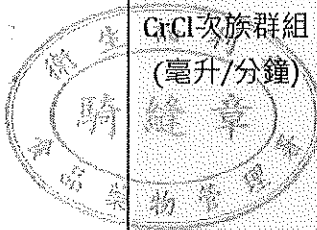
註：受試者若於多個子項目上都曾發生事件，則可同時納入多個子項目中。

分析中納入的是各項目的首次事件。

表8、9與10分別顯示ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAF病人依據肌酸酐清除率分類的重大、致死與顱內出血。兩個治療組的事件率均隨著CrCl升高而降低。

表8：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依據肌酸酐清除率分類的重大出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana® 60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	96	3.91	1,305	128	5.23	0.75 (0.58, 0.98)
>50至≤70	2,093	148	3.31	2,106	171	3.77	0.88 (0.71, 1.10)
>70至≤90	1,661	108	2.88	1,703	119	3.08	0.93 (0.72, 1.21)
>90至≤110	927	29	1.33	960	56	2.48	0.54 (0.34, 0.84)



CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
>110至≤130	497	20	1.70	469	24	2.14	0.79 (0.44, 1.42)
>130	462	13	1.18	418	21	2.08	0.58 (0.29, 1.15)

表9：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依據肌酸酐清除率分類的致死出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	9	0.36	1,305	18	0.72	0.51 (0.23, 1.14)
>50至≤70	2,093	8	0.18	2,106	23	0.50	0.35 (0.16, 0.79)
>70至≤90	1,661	10	0.26	1,703	9	0.23	1.14 (0.46, 2.82)
>90至≤110	927	2	0.09	960	3	0.13	--*
>110至≤130	497	1	0.08	469	5	0.44	--*
>130	462	2	0.18	418	0	0.00	--*

表10：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依據肌酸酐清除率分類的顱內出血事件數^a

CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana®60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
≥30至≤50	1,302	16	0.64	1,305	35	1.40	0.45 (0.25, 0.81)



CrCl次族群組 (毫升/分鐘)	Lixiana® 60 毫克 (N = 7,012)			Warfarin (N = 7,012)			HR (95% CI)
	n	事件數	事件發生率 (%/年)	n	事件數	事件發生率 (%/年)	
>50至≤70	2,093	19	0.42	2,106	51	1.10	0.38 (0.22, 0.64)
>70至≤90	1,661	17	0.44	1,703	35	0.89	0.50 (0.28, 0.89)
>90至≤110	927	5	0.23	960	6	0.26	0.87 (0.27, 2.86)
>110至≤130	497	2	0.17	469	3	0.26	--*
>130	462	1	0.09	418	1	0.10	--*

縮寫：N= mITT族群全部研究期間的受試者人數；mITT=改良式治療意向；n=次族群組病人人數；HR=相較於warfarin的風險比率；CI=信賴區間。

*若單一治療組事件<5則未分析HR。

^a 治療期間：自第一劑研究藥物至最後一劑後3日的時間。

次族群組分析顯示，在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中劑量因為體重≤60公斤、患有中度腎功能不全或併用P糖蛋白(P-gp)抑制劑而調降至30毫克的60毫克治療組受試者方面，Lixiana®劑量調降至30毫克的受試者及warfarin劑量調降的受試者各有104 (每年3.05%)及166 (每年4.85%)人曾發生重大出血事件 [HR (95% CI) : 0.63 (0.50, 0.81)]。

在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中，以Lixiana®60毫克治療組與warfarin組比較時，淨臨床預後(首次中風、全身性栓塞事件、重大出血或所有成因死亡事件；mITT族群，全部研究期間)是以Lixiana®顯著較佳[HR (95% CI) : 0.89 (0.83, 0.96) ; p = 0.0024]。

日本的第三期試驗

在日本進行的一項第三期雙盲試驗，針對80歲以上、罹患非瓣膜性心房纖維顫動並具有高出血風險^{註1}、且難以依照核准的劑量和給藥方式服用現有口服抗凝血劑的病人^{註2} (療效評估共計984名病人，安全性評估有982名)，給予15毫克，每日一次的口服edoxaban或安慰劑。觀察期間中位數為1.3年。試驗結果如表11就主要指標的中風或全身性栓塞發生率而言，證實edoxaban組具有優越性^{註3}。

[請參閱3.3節特殊族群用法用量:老年病人]。

^{註1} 至少符合一項下列標準：重度腎功能不全 (15毫升/分鐘 ≤ CrCl < 30毫升/分鐘)、重要器官出血史 (包括顱內出血、眼內出血和胃腸道出血)、低體重 (≤ 45公斤)、持續使用酸性非類固醇抗發炎藥、或同時使用一種抗血小板藥物

^{註2} Warfarin (PT-INR控制在1.6至2.6)；dabigatran 110毫克，每日兩次；rivaroxaban 10毫克，每日一次；apixaban 2.5毫克，每日兩次；或edoxaban 30毫克，每日一次

^{註3} 內部參考資料：針對患有心房纖維顫動並具高出血風險之老年病人的第三期試驗

(

ELDERGARE-AF) 結果。

表11：心房纖維顫動病人的療效指標：中風或全身性栓塞及重大出血發生率 (日本的第三期試驗)

指標	發生事件的受試者數/總受試者數 (年發生率)		風險比率 (95%信賴區間)
	Edoxaban組	安慰劑組	
中風/全身性栓塞註1)	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19-0.61)
重大出血註2)	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90-3.89)

註1) ITT (所有受試者被隨機分配) · 分析從隨機分配後至試驗結束或停止給予試驗藥物後進行之檢測為止。

註2) 安全性分析數據集 · 分析由第一劑給藥到最後一劑藥品後三日。

Edoxaban組的不良反應出現頻率為11.4% (492名病人中有56名) · 主要不良反應包括貧血 (3.3% · 492名病人中有16名) 和出現血尿 (1.2% · 492名病人中有6名)。

治療DVT、治療PE及預防DVT與PE (VTE)復發

針對靜脈栓塞(venous thromboembolism; VTE)所進行的Lixiana[®]臨床試驗計畫 · 其目的為證明Lixiana[®]在治療深層靜脈栓塞(deep vein thrombosis; DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism; PE)及預防DVT和PE復發時的療效與安全性。

在Hokusai-VTE樞紐試驗中 · 8,292名受試者被隨機分配至初始肝素療法(enoxaparin或傳統肝素) · 接著每日一次服用Lixiana[®] 60毫克或對照藥物。在對照組內 · 受試者一開始即接受肝素療法及劑量經過調整後以目標INR落在2.0至3.0範圍內的warfarin · 接著僅單一服用warfarin。治療時間為3個月至最長12個月(由試驗主持人依據病人的臨床特徵決定)。

接受Lixiana[®]治療的病人大部分為高加索裔(69.6%)與亞洲裔(21.0%)；3.8%為黑人 · 5.3%為其他族裔。

治療時間至少達到3個月者在Lixiana[®]組內為3,718人(91.6%) · 在warfarin組內為3,727人(91.4%)；至少達到6個月者在Lixiana[®]組內為3,495人(86.1%) · 在warfarin組內為3,491人(85.6%)；而治療時間12個月者在Lixiana[®]組內為1,643人(40.5%) · 在warfarin組內為1,659人(40.4%)。

主要療效評估指標為有症狀的VTE復發 · 定義為12個月試驗期間受試者出現之復發性有症狀之DVT · 非致命性有症狀之PE及致命性PE所組成的複合式指標。次要療效預後指標則包括VTE復發及所有成因死亡事件所組成的複合式臨床預後。

滿足下列一項或多項臨床因子的受試者將服用每日一次Lixiana[®]30毫克：患有中度腎功能不全(CrCl：30 - 50毫升/分鐘)；體重≤ 60公斤；併用特定P醣蛋白抑制劑。

Hokusai-VTE試驗(表12)證實 · 在主要療效預後指標(靜脈栓塞復發)上 · Lixiana[®]不劣於warfarin；在Lixiana[®]組的4,118名受試者中有130人(3.2%)發生靜脈栓塞復發 · 而在warfarin組的4,122名受試者中有146人(3.5%)發生



VTE復發[HR (95% CI) : 0.89 (0.70, 1.13) ; 不劣性試驗p值< 0.0001]。在warfarin組內，處於治療範圍內的時間(time in therapeutic Range; TTR，意指INR為2.0至3.0)中位數為65.6%。在表現為PE (併發或未併發深層靜脈栓塞)的受試者方面，分別有47名(2.8%) Lixiana[®]組受試者和65名(3.9%) warfarin組受試者曾發生VTE復發 [HR (95% CI) : 0.73 (0.50, 1.06)]。

表12：Hokusai-VTE試驗的療效結果 - mITT族群，全部研究期間^b

主要指標 ^a	Lixiana [®] 60 毫克 (含降低劑量至30毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)	Lixiana [®] 相較於 Warfarin HR (95% CI) ^b p值 ^c
所有發生有症狀靜脈栓塞復發的受試者 ^c · n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70、1.13) p值<0.0001 (不劣性)
肺栓塞(併發或未併發深層靜脈栓塞)	73 (1.8)	83 (2.0)	
致命性肺栓塞/無法排除是否為肺栓塞引起的死亡	24 (0.6)	24 (0.6)	
非致命性肺栓塞	49 (1.2)	59 (1.4)	
僅發生深層靜脈栓塞	57 (1.4)	63 (1.5)	

縮寫：CI=信賴區間；DVT=深層靜脈栓塞；mITT=修正後意向治療；HR=相較於warfarin的危險比；n=發生事件的受試者人數；N=mITT族群的受試者人數；PE=肺栓塞；VTE=靜脈栓塞事件。

^a 主要療效指標為判定後的症狀性復發VTE (即：DVT、非致死性PE與致死性PE的複合指標)

^b HR、雙尾CI是依據Cox比例危險回歸模型所得出，以治療與下列隨機分配分層因子作為共變項：參與研究時的診斷(PE伴隨或未伴隨DVT，僅DVT)、基期風險因子(暫時性因子，所有其他因子)與是否需要隨機分配時接受Lixiana[®]/Lixiana[®]安慰劑30毫克的劑量(是/否)。

P值是基於事先限定的不劣性臨界值1.5得出。

在劑量調降至30毫克(主要是因體重及腎功能較低)的受試者方面，Lixiana[®]組和warfarin組各有15人(2.1%)和22人(3.1%)曾發生VTE復發[HR (95% CI) : 0.69 (0.36, 1.34)]。

Lixiana[®]組內的138人(3.4%)，發生於warfarin組內的158人(3.9%)曾發生VTE復發和所有成因死亡事件[次要複合式評估指標] [HR (95% CI) : 0.87 (0.70, 1.10)]。

Hokusai-VTE中，Lixiana[®]60毫克(含劑量降低至30毫克者)接受者的所有成因死亡(裁定為死亡)為136名(3.3%)，相較之下，warfarin組為130名(3.2%)。

在針對PE病人的預設次群組中，Lixiana[®]和warfarin治療組分別有447人(30.6%)和483人(32.2%)被判定為發生PE且N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) ≥ 500皮克/毫升。而Lixiana[®]組和warfarin組受試者中分別有14人(3.1%)和30人(6.2%)發生VTE復發[HR (95% CI) : 0.50 (0.26, 0.94)]。

在預設之主要次群組(必須調降劑量者，包括根據年齡、體重、性別及腎功能狀態者方面)，其療效結果係與試驗中探討之整體族群的主要療效結果一致。

主要安全性評估指標為具有臨床意義的出血(重大或臨床相關的非重大出血事件)。

表13即歸納出依治療期間的經判定出血事件所進行之安全性分析。

在「具有臨床意義的出血」此項主要安全性評估指標(由重大出血或臨床相關的非重大出血事件 [clinically relevant non-major; CRNM]所組成的複合式指標)上，Lixiana[®]組的風險顯著低於warfarin組；該類事件發生於Lixiana[®]組4,118名受試者中的349人(8.5%)，warfarin組4,122名受試者中的423人(10.3%)[HR (95% CI) : 0.81 (0.71, 0.94)；優越性檢定的p值 = 0.004]。

表13：Hokusai-VTE試驗中的出血事件 - 安全性依治療期分析^a

	Lixiana [®] 60 毫克 (含降低劑量至30毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)
具有臨床意義的出血(重大及CRNM) ^b · n (%)		
HR (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94)	
P值	0.004 (優越性檢定)	
重大出血 · n (%)		
N	56 (1.4)	66 (1.6)
HR (95% CI)	0.84 (0.59, 1.21)	
致命性顱內出血	0	6 (0.1)
非致命性顱內出血	5 (0.1)	12 (0.3)
臨床相關的非重大出血事件		
N	298 (7.2)	368 (8.9)
HR (95% CI)	0.80 (0.68, 0.93)	
所有出血		
N	895 (21.7)	1,056 (25.6)
HR (95% CI)	0.82 (0.75, 0.90)	

縮寫：HR = 相較於warfarin的危險比；CI = 信賴區間；N = 安全性族群的受試者人數；n = 事件數；CRNM = 臨床相關的非重大出血事件

^a 治療期：從第一劑試驗藥物開始到最後一劑的3天後為止所經過的時間。

^b 主要安全性評估指標：具有臨床意義的出血(由重大及臨床相關的非重大出血事件組成的複合式指標)。

次群組分析顯示，在



Hokusai-VTE試驗中劑量因為體重 \leq 60公斤、患有中度腎功能不全或併用P-糖蛋白(P-gp)抑制劑而調降至30毫克的受試者方面，分別有58名(7.9%) Lixiana[®]組的受試者和92名(12.8%) warfarin組的受試者曾發生重大出血或臨床相關的非重大出血事件(CRNM) [HR (95%) : 0.62 (0.44至0.86)]。

在Hokusai-VTE試驗中，比較Lixiana[®]與warfarin時，淨臨床預後(靜脈栓塞復發、重大出血或所有成因死亡事件，mITT族群，全部研究期間)的HR (95% CI)為1.00 (0.85至1.18)。

接受心臟整流術的病人

在一多中心，前瞻性，隨機，開放，使用盲性評估指標研究 (ENSURE-AF) 隨機納入2199位 (未曾接受及曾經接受口服抗凝血劑) 預計進行心臟整流術的非瓣膜性心房顫動受試者，與每日一次edoxaban 60毫克併用enoxaparin/warfarin以維持治療的INR為2.0-3.0 (隨機1 : 1) 做比較，warfarin的TTR平均值為70.8%。總共2149名受試者用edoxaban (N = 1067) 或enoxaparin/warfarin (N = 1082) 治療。如果存在下列一種或多種臨床因素，中度腎功能不全 (CrCl 30 - 50 毫升/分鐘)，體重較輕 (\leq 60公斤) 或併用特定P-gp抑制劑，edoxaban治療組則接受每日一次30毫克治療。多數edoxaban和warfarin組的受試者進行過心臟整流術 (分別為83.7%和78.9%) 或自動轉換 (分別為6.6%和8.6%)。採用經食道心臟超音波(TEE)引導 (在開始後3天內) 或常規心臟整流術 (至少21天的前治療)。受試者在進行心臟整流術後持續治療28天。主要療效結果為總結所有中風，全身性栓塞事件，心肌梗塞和心血管死亡。Edoxaban組 (N = 1095) 共發生5例 (0.5%，95%信賴區間0.15%-1.06%) 而warfarin組 (N = 1104) 有11例 (1.0%，95%信賴區間0.50%-1.78%) ; OR為0.46 (95%信賴區間0.12 - 1.43) ; ITT分析設定整個研究期間之平均時間為66天。

主要安全性結果是綜合重大和臨床相關之非重大出血。Edoxaban組 (N = 1067) 共發生16例 (1.5%，95%信賴區間0.86%-2.42%) 而warfarin組 (N = 1082) 有11例(1.0%, 95%信賴區間0.51% - 1.81%) ; OR為1.48 (95%信賴區間0.64 - 3.55) ; 安全性分析設定為治療期間。

本探索性研究顯示，在心臟整流術的情況下，兩個治療組在重大、臨床相關之非重大出血和血栓栓塞的比例很低。

兒童族群

歐洲藥物管理局已延遲Lixiana[®]用於一個或更多兒童族群以預防動脈栓塞、治療栓塞及預防栓塞相關研究結果的要求(有關兒童使用的相關資料請參閱3.3節)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

聚氯乙烯/鋁泡殼。每盒含28顆膜衣錠。

聚氯乙烯/鋁孔單位劑量泡殼，含7 x 1顆膜衣錠。

13.2 效期

請參見外盒資訊。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

本藥品無任何特殊貯存條件。

任何未使用的藥品或廢棄材料均應依據當地要求進行棄置。

15 其他

SmPC 26Nov2020更新+ JPPI 25Aug2021更新

2022年5月制訂(第8版)

®第一三共株式會社授權使用註冊商標

里先安®膜衣錠	核准字號
15 毫克	衛部藥輸字第026601號
30 毫克	衛部藥輸字第026600號
60 毫克	衛部藥輸字第026599號

製造廠

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH	(p)LUITPOLDSTRAÙE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY
DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH	(o)ZIELSTATTSTRAÙE 48, 81379 MUNICH, GERMANY

藥商

台灣第一三共股份有限公司	台北市中山區松江路223號13樓
電話	(02)8772-2250