

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 書函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：林子珊

聯絡電話：02-27877411

傳真：(02)33229527

電子信箱：e22524263@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國109年7月24日

發文字號：FDA藥字第1091401245號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

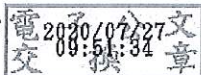
主旨：「直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通
表」業發布於本署網站，請查照並轉知所屬會員。

說明：

- 一、請貴會轉知所屬會員有關旨揭成分藥品安全資訊風險溝通
表之藥品安全資訊，以保障病人用藥安全。
- 二、有關「藥品安全資訊風險溝通表」可至本署網站
(<http://www.fda.gov.tw>)「首頁」>「業務專區」>「
藥品」>「藥品上市後監控/藥害救濟」>「藥品安全資
訊」下載。

正本：台灣心臟血管疾病防治醫學會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、台灣製藥工業
同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、社團法人中華民國學名藥協
會、台灣家庭醫學醫學會、中華民國基層醫療協會、中華民國血液病學會、中華
民國心律醫學會、台灣神經學學會、中華民國心臟學會、台灣腦中風學會、台灣
社區醫院協會、台灣研發型生技新藥發展協會、社團法人臺灣臨床藥學會、中華
民國製藥發展協會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業
公會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣醫院協
會、台灣內科醫學會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國醫師公會全國聯
合會、台灣藥物臨床研究協會

副本：衛生福利部中央健康保險署、財團法人醫藥品查驗中心、全國藥物不良反應通報
中心



直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：2020/7

| | |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 藥品成分 | 直接作用型口服抗凝血劑(direct-acting oral anticoagulants, DOACs) |
| 藥品名稱及許可證字號 | 衛生福利部核准含 apixaban 成分藥品許可證共 4 張；含 dabigatran etexilate 成分藥品許可證共 3 張；含 edoxaban 成分藥品許可證共 3 張；含 rivaroxaban 成分藥品許可證共 8 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx |
| 適應症 | 詳見附件 |
| 藥理作用機轉 | 詳見附件 |
| 訊息緣由 | 2020/6/29 英國醫藥品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)發布使用 DOACs 類藥品期間應對出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，尤其對於有較高出血風險的病人。 網址： https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-reminder-of-bleeding-risk-including-availability-of-reversal-agents |
| 藥品安全有關資訊分析及描述 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用 DOACs 類藥品(包括 apixaban、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban)會增加出血風險，且可能會導致嚴重或致命的出血。英國 MHRA 持續收到與使用 DOACs 類藥品相關的出血報告(通常為危及生命或致命性的)，在許多病例中病人具有增加出血風險的潛在因子。 2. 針對可能會增加出血風險的病人(例如：老年人及體重低或腎功能不全之病人)應謹慎使用 DOACs 類藥品。儘管 DOACs 類藥品不像維生素 K 拮抗劑需常規監測抗凝血因子，但應讓病人(尤其是會增加出血風險之病人)注意到此類藥品的出血風險，並例行性在臨床上檢查病人是否有出血或貧血徵兆。使用 DOACs 類藥品治療期間任何部位均可能出血，若發生嚴重出血應停止用藥。 3. DOACs 類藥品會與某些藥品產生交互作用，有些會增加出血風險。有關 DOACs 類藥品併用其他藥品的安全資訊，應參閱其仿單。值得注意的是，DOACs 類藥品不應與其他抗凝血劑併用。P- glycoprotein 或 CYP3A4(或其兩者)的強效抑制劑會增加 DOACs 類藥品之血中濃度，因此不建議併用或可能需降低 DOACs 類藥品之劑量。 4. 腎功能不全病人使用 DOACs 類藥品會增加其暴露量，因此應依據病人腎功能投予適當的劑量。評估病人腎功能時宜使用肌酸酐清除率(CrCl)計算，以處方適當劑量；若使用估算腎絲球過濾率(eGFR)則可能會高估病人腎功能而增加出血事件的風險。若病人於治療期間腎功能出現顯著變化，則可能需調整 DOACs 類藥品之劑量。 5. 部分 DOACs 類藥品有其特定之反轉劑，包含：dabigatran 成分的反轉劑 idarucizumab (Praxbind[®])與 apixaban 及 rivaroxaban 成分的反轉劑 andexanet alfa (Ondexxya[®])。校正後的 anti-Factor Xa |

(anti-FXa)活性定量分析法可能有助於在使用 apixaban、edoxaban 或 rivaroxaban 時於特殊情況下(例如：於藥品過量及急診手術中)評估抗凝血作用。然而，anti-Factor Xa (anti-FXa)分析法不應用於衡量 andexanet alfa 的有效性，因為其結果可能不可靠。使用反轉劑時應根據治療反應(止血效果)、是否缺乏療效(再次出血)及不良事件(栓塞事件)等臨床指標進行監測。

◎食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准 direct-acting oral anticoagulants DOACs 類成分藥品之中文仿單皆已於「用法用量」、「禁忌」、「警語及注意事項」、「不良反應」及「交互作用」處刊載「有出血症狀表現禁用」、「出血風險」、「老年人劑量調整」、「腎功能不全劑量調整」及「與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用」等相關警語。
2. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 應謹慎處方 DOACs 類藥品予會增加出血風險的病人(例如：老年人或腎功能不全的病人)，並檢視病人的併用藥品以避免藥品交互作用增加出血風險。
2. 處方 DOACs 類藥品予腎功能不全的病人時，應依據藥品仿單中的建議劑量，並於治療期間監測其腎功能以確保劑量的適當性。
3. 於病人使用 DOACs 類藥品期間，應對病人是否出現出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，並提醒病人若出現相關症狀應儘速就醫。

◎ 病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史、用藥史(包括中草藥等)及是否使用健康食品，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若於服藥期間出現任何出血徵兆或症狀，例如：血尿、血便、不明瘀青等，請立即尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

附件 直接作用型口服抗凝血劑成分藥品之作用機轉及適應症

● Apixaban

| | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 機轉 | Apixaban 是一種 FXa 的選擇性抑制劑。它並不須借助抗凝血酶 III 來產生抗血栓活性。Apixaban 可抑制游離及與血液凝塊結合的 FXa，以及凝血酶原酵素的活性。Apixaban 對血小板凝集反應並不會產生直接的影響，但會間接地抑制由凝血酶所引發的血小板凝集反應。透過抑制 FXa 的作用，apixaban 可降低凝血酶生成作用及血栓形成作用。 |
| 適應症 | 用於成人非瓣膜性心房纖維顫動病患且有以下至少一項危險因子者預防發生中風與全身性栓塞。危險因子包括：(1)曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)，(2)年齡大於或等於 75 歲，(3)高血壓，(4)糖尿病，及(5)有症狀之心衰竭(NYHA Class \geq II)。在成人中治療深靜脈血栓(DVT)與肺栓塞(PE)，以及預防深靜脈血栓與肺栓塞復發。 |

● Dabigatran etexilate

| | |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 機轉 | Dabigatran etexilate 是一個小分子前驅藥，不具任何藥理活性。口服後，dabigatran etexilate 可被迅速吸收，並在血漿及肝臟內經酯酶(esterase)水解為 dabigatran。Dabigatran 為血漿中的主要活性成分，是一種強效、競爭性、可逆轉的凝血酶直接抑制劑，於凝血連鎖反應過程中，凝血酶(屬絲胺酸蛋白質分解酶)能將纖維蛋白原(fibrinogen)轉變為纖維蛋白(fibrin)，因此抑制凝血酶就可預防血栓發生。Dabigatran 亦可抑制游離的凝血酶、與纖維蛋白鍵結的凝血酶，以及由凝血酶引發的血小板凝集。 |
| 適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 用於靜脈血栓高危險群病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)。 2. 預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。 3. 急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)之治療。 |

● Edoxaban tosilate

| | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 機轉 | Edoxaban tosilate 是一種具有高度選擇性、直接且可逆之第 Xa 凝血因子(Factor Xa)抑制劑；第 Xa 凝血因子(Factor Xa)為凝血連鎖反應最終共同路徑(final common pathway)中的絲胺酸蛋白酶。Edoxaban tosilate 可抑制游離態第 Xa 凝血因子(Factor Xa)，以及凝血酶原酶(prothrombinase)的活性。凝血連鎖反應中的第 Xa 凝血因子(Factor Xa)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。 |
| 適應症 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 預防非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation；NVAF)合併以下至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡\geq75 歲、糖尿病、曾發生中風或暫時性腦缺血(transient ischemic attack；TIA)。 2. 在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Lixiana[®]可用於治療靜脈栓塞(Venous thromboembolism；VTE)。靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞(Deep Vein Thrombosis；DVT)及肺栓塞(Pulmonary Embolism；PE) |

● Rivaroxaban

| | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 機轉 | Rivaroxaban 為口服生體可用率之高選擇性直接凝血因子 Xa 抑制劑。凝血因子 X 經由內生性和外生性路徑活化成凝血因子 Xa (FXa)，並且在血液凝集的梯瀑式作用中扮演重要的角色。 |
| 適應症 | <p><u>衛署藥輸字第 025129、025647、025648、027733、027734、027735 號 (Xarelto® 10、20、15mg)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)。 Rivaroxaban 用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)。 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。 <p><u>衛部藥製字第 060205 號 (Xaroban® 15mg)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡大於等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)。 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。 <p><u>衛部藥輸字第 027750 號 (Xarelto® 2.5mg)</u></p> <p>與乙醯水楊酸(阿斯匹靈；ASA)併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病(CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件(atherothrombotic events)。</p> |