

檔 號：
保存年限：

台灣第一三共股份有限公司 函



地 址：台北市松江路 223 號 13 樓
聯 絡 人：陳麗芳
聯絡電話：02-8772-2250 ext. 316
電子郵件：kathy.chen.u2@daiichisankyo.com.tw
傳 真：02-2518-3938

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會
社團法人台灣臨床藥學會
台灣年輕藥師學會

發文日期：中華民國 112 年 12 月 12 日
發文字號：第一三共管字第 11211224 號

附件：1. 衛生福利部核准公文。2. 仿單標示修訂紀錄說明稿。3. 衛生福利部最新核定本
(含電子騎縫章)

主旨：有關台灣第一三共股份有限公司產品「里先安[®]膜衣錠 30 毫克
Lixiana[®] F.C. Tablets 30mg」(衛部藥輸字第 026600 號)，藥品仿單變更乙
案，詳如說明段，敬請查照。

說明：

- 一、旨揭產品本公司已依衛授食字第 1111409066B 號函辦理里先安[®]膜衣錠中文仿單變更，函經衛生福利部核准在案，請詳閱附件 1。
- 二、茲檢附產品仿單標示修訂紀錄說明稿，請詳閱附件 2，並檢附衛生福利部最新核定本(含電子騎縫章)於附件 3。
- 三、該藥品之品質與許可證字號等均無變更，造成不便，煩請見諒；並請繼續給予本公司愛護與支持。
- 四、起始變更批號如下表：

產品名稱	健保代碼	包裝規格	起始變更批號
里先安 [®] 膜衣錠 30 毫克； Lixiana [®] F.C. Tablets 30mg	BC26600100	28 顆/盒	396537

- 五、煩請通知 貴會全體會員。

負責人：長尾公則



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：林中煒
聯絡電話：(02)2787-8253
傳真：(02)2653-2072
電子郵件：jwlin@fda.gov.tw

104



台北市松江路223號13樓

受文者：台灣第一三共股份有限公司

發文日期：中華民國112年6月1日
發文字號：衛授食字第1110730181號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關貴公司申請「里先安膜衣錠30毫克」(衛部藥輸字第026600號)仿單依衛授食字第1111409066B號函變更一案(案號：1110730181)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年11月25日第一三共開字第11111162號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

正本：台灣第一三共股份有限公司
副本：

部長 薛瑞元

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

里先安[®]膜衣錠

Lixiana[®] F.C. Tablets

須由醫師處方使用

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

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆膜衣錠含有 15 毫克, 30 毫克, 60 毫克 edoxaban。

1.2 賦形劑

里先安[®]膜衣錠 15, 30, 60 毫克

錠劑賦形劑:

15 毫克	30 毫克	60 毫克
Mannitol	Mannitol	Mannitol
Pregelatinized starch	Pregelatinized starch	Pregelatinized starch
Crospovidone	Crospovidone	Crospovidone
Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose	Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate	Magnesium stearate	Magnesium stearate

錠劑膜衣:

15 毫克	30 毫克	60 毫克
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Titanium dioxide	Titanium dioxide	Titanium dioxide
Talc	Talc	Talc
Carnauba wax	Carnauba wax	Carnauba wax
Iron oxide yellow	Iron oxide red	Iron oxide yellow
Iron oxide red		

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

里先安 [®] 膜衣錠	顏色及字樣
15 毫克	橘色圓形膜衣錠, 刻有「DSC L15」字樣。
30 毫克	粉紅色圓形膜衣錠, 刻有「DSC L30」字樣。
60 毫克	黃色圓形膜衣錠, 刻有「DSC L60」字樣。

2 適應症

- 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)。

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡≥75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(Venous thromboembolism; VTE)包括深層靜脈栓塞(Deep Vein Thrombosis; DVT)及肺栓塞(Pulmonary Embolism; PE)(有關血流力學不穩定的PE病人，請參閱6.8節其他族群)

3 用法及用量

3.1 用法用量

預防中風及全身性栓塞

建議劑量為每日一次Lixiana[®] 60毫克。

病人應長期接受Lixiana[®]治療。

因樞紐臨床試驗中顯示，使用Lixiana[®]每日60毫克相對於warfarin，在肌酸酐清除速率(CrCl)大於95毫升/分鐘的非瓣膜性心房纖維顫動病人中有顯著增加缺血性中風的風險，因此無法提供肌酸酐清除速率(CrCl)大於95毫升/分鐘的非瓣膜性心房纖維顫動病人之Lixiana[®]建議使用劑量。

治療DVT、PE

建議劑量為接受至少5日非經腸道抗凝血劑(parenteral anticoagulant)注射治療後開始每日一次Lixiana[®] 60毫克(請參閱10.2節)。

Lixiana[®]與抗凝血劑注射治療不應同時使用。

DVT與PE的治療時程應依據病人個別情況評估治療利益與出血風險後決定(請參閱5.1節)。

用於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAF)和靜脈栓塞(Venous thromboembolism (VTE))病人，如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次Lixiana[®] 30毫克：

- 中度或重度腎功能不全(肌酸酐清除率[CrCl]為15 - 50毫升/分鐘)
- 體重≤60公斤
- 併用P 醣蛋白(P-gp)抑制劑，如：cyclosporine、dronedronone、erythromycin 或 ketoconazole

依據病人年齡及情況，評估出血風險高的非瓣膜性心房纖維顫動老年病人

依據年長病人的年齡及情況評估出血風險高時，可降低劑量至每日一次15毫克(請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)。

表 1: NVAf 與 VTE (DVT 與 PE) 的劑量摘要

給藥方式指引摘要		
建議劑量		60 毫克 Lixiana® 每日一次
病人具有下列一種以上臨床因素時的建議劑量：		
腎功能不全	中度或重度(CrCl 15 – 50 毫升/分鐘)	30 毫克 Lixiana® 每日一次 ^{tt}
體重過輕	≤ 60 公斤	
P 糖蛋白(P-gp)抑制劑	Cyclosporine、dronedaron、erythromycin、 ketoconazole	

註：用於 NVAf 病人預防中風及全身性栓塞治療，需依據病人年齡及情況(請參閱 3.3 節特殊族群用法用量:老年病人)，考量降低劑量至每日一次 15 毫克。

漏服藥物

若漏服一劑 Lixiana®，應立即補服該劑藥物，並於隔天按照每日一次的建議用法繼續用藥。病人不得於同一天服用兩倍的處方劑量做為彌補漏服的劑量。

由其他藥物轉換成 Lixiana® 以及由 Lixiana® 轉換成其他藥物

持續服用抗凝血劑對於非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAf)和靜脈栓塞(Venous thromboembolism; VTE)病人是相當重要的。在某些情況下可能必須調整抗凝血劑的治療。

表 2: 抗凝血劑治療 NVAf 及 VTE (DVT 及 PE) 之轉換方法

由其他藥物換成 Lixiana®		
由	換成	建議
維生素 K 拮抗劑(vitamin K antagonist; VKA)	Lixiana®	停用維生素 K 拮抗劑，並於國際標準凝血時間比(INR) ≤ 2.5 時開始服用 Lixiana®。
新型口服抗凝血劑 • Dabigatran • Rivaroxaban • Apixaban	Lixiana®	停用 dabigatran、rivaroxaban 或 apixaban，並於下一劑預定用藥時間點開始服用 Lixiana® (參見第 10.2 節)。
注射型抗凝血劑	Lixiana®	不得同時給予下列藥物。 皮下注射抗凝血劑(即: low molecular weight heparin (LMWH)、fondaparinux)； 停用皮下注射抗凝血劑，並於下一劑預訂用藥注射時間點開始服用 Lixiana®。
由 Lixiana® 換成其他藥物		
由	換成	建議

Lixiana®	維生素 K 拮抗劑	<p>Lixiana®轉換至 VKA 期間可能有抗凝血作用的情況。在轉換期間，應確保持續具有足夠的抗凝血作用。</p> <p>口服給藥：</p> <p>使用 60 毫克劑量的病人，應以每日一次 Lixiana® 30 毫克併用適當的維生素 K 拮抗劑劑量。</p> <p>使用 30 毫克劑量的病人(如合併下列一項或多項臨床因素: 中度至重度腎功能不全(肌酸酐清除率[CrCl]為 15-50 毫升/分鐘)，體重偏低，併用某些 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑)，應以每日一次的 Lixiana® 15 毫克併用適當的維生素 K 拮抗劑劑量。</p> <p>病人不得為了快速達到 INR 2 至 3 的穩定數值而接受 VKA 的負荷劑量(loading dose)。建議依據臨床使用狀況以及病人是否曾使用 VKA，考量使用 VKA 的維持劑量，或依據配合 INR 的 VKA 治療流程決定(INR driven VKA treatment algorithm)。</p> <p>應在達到 INR ≥ 2.0 時停用 Lixiana®。大部分病人(85%)應可在合併使用 Lixiana 與 VKA 14 日內達到 INR ≥ 2.0。建議於 14 日後停用 Lixiana®，並且持續調整 VKA 劑量，以達到 INR 2 至 3。</p> <p>在合併治療期間的前 14 日，建議測量每日服用 Lixiana®前 INR 至少 3 次，以減少 Lixiana®對於 INR 測量值的影響。合併使用 Lixiana®與 VKA 可使 Lixiana®給藥後的 INR 增加達 46%。</p> <p>注射給藥：</p> <p>停用 Lixiana®，並於下一劑 Lixiana®的預定用藥時間點注射抗凝血劑及口服維生素 K 拮抗劑。一旦達到穩定且 ≥ 2.0 的 INR 數值，即應停用抗凝血劑注射並繼續使用口服維生素 K 拮抗劑。</p>
Lixiana®	新型口服抗凝血劑	<p>停用 Lixiana®，並於下一劑 Lixiana®的預定用藥時間點開始服用新型口服抗凝血劑。</p>
Lixiana®	注射型抗凝血劑	<p>不得同時給予這些藥物。停用 Lixiana®，並於下一劑 Lixiana®的預定用藥時間點開始注射抗凝血劑。</p>

3.2 調製方式

口服。Lixiana®是否搭配食物服用並無限制(參見第 11 節)。

對於無法吞服整顆錠劑之病人，可將 Lixiana®錠劑壓碎混合於水中或蘋果泥中，立即口服使用(參見第 11 節)。

或者，可以將 Lixiana®錠劑壓碎後懸浮於少量水中，立即經由鼻胃管給藥，之後並應以水沖洗(參見第 11 節)。

壓碎的 Lixiana®錠劑在水和蘋果泥中穩定長達 4 小時。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人

無須調降劑量(參見第11節)。

對於符合下列兩個標準的老年病人(大約80歲以上)，應仔細評估 Lixiana[®]的給藥適當性，同時考量治療益處和出血風險，必要時可考慮口服 Lixiana[®]每日一次15毫克(請參閱5.1節和12節臨床試驗資料-日本第III期研究)。

● 至少具有下列一項出血因素：

- 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)
- 肌酸酐清除率[CrCl] ≥15 毫升/分鐘且<30 毫升/分鐘
- 經常使用非類固醇抗發炎藥
- 抗血小板藥物的使用

● 因有出血風險而無法接受常用劑量 Lixiana[®]或其他核准劑量的口服抗凝血藥

腎功能不全

在使用 Lixiana[®]治療病人前，應計算肌酸酐清除率(CrCl)以評估病人的腎功能，並依據病人腎功能給予正確建議劑量(CrCl 15-50 毫升/分鐘(30 毫克每日一次)¹⁴、CrCl >50 毫升/分鐘(60 毫克每日一次)) (請參閱5.1節)。

註：用於 NVAf 病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酸酐清除率[CrCl] ≥15 毫升/分鐘且<30 毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)，應考量降低劑量至每日一次15毫克。

- 於治療期間若腎功能改變時(例如：低血容量症、脫水與併用特定藥物時)應評估腎功能。

Lixiana[®]使用 Cockcroft-Gault 法來估計腎功能(CrCl，以毫升/分鐘表示)。公式如下：

- 以 μmol/L 表示肌酸酐時：

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{年齡}[\text{歲}]) \times \text{體重}[\text{公斤}](\text{若為女性則乘以} 0.85)}{\text{血清肌酸酐}[\mu\text{mol/L}]}$$

- 以毫克/分升表示肌酸酐時：

$$\frac{(140 - \text{年齡}[\text{歲}]) \times \text{體重}[\text{公斤}](\text{若為女性則乘以} 0.85)}{72 \times \text{血清肌酸酐}[\text{毫克/分升}]}$$

建議於 Lixiana[®]治療前與治療期間，使用本法評估病人的 CrCl。

輕度腎功能不全(CrCl > 50-80 毫升/分鐘)病人的建議劑量為每日一次 Lixiana[®]60 毫克。

中度或重度腎功能不全(CrCl : 15 - 50 毫升/分鐘)¹⁴病人的建議劑量為每日一次 Lixiana[®]30 毫克(參見第11節)。

註：用於 NVAf 病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人肌酸酐清除率[CrCl] ≥15 毫升/分鐘且<30 毫升/分鐘時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)，應考量降低劑量至每日一次15毫克。

末期腎病(ESRD)(CrCl < 15 毫升/分鐘)或接受透析的病人不建議使用 Lixiana[®](參見第5.1和11節)。

肝功能不全

Lixiana[®]不得使用於罹患肝病合併凝血功能障礙，且具有臨床相關出血風險的病人(參見第4節)。

Lixiana[®]不建議使用於重度肝功能不全病人(參見第5.1和11節)。

輕度至中度肝功能不全病人的建議劑量為每日一次Lixiana[®] 60毫克(參見第11節)。

Lixiana[®]應謹慎使用於輕度至中度肝功能不全病人(請參閱5.1節)。

臨床試驗排除肝臟酵素升高(alanine aminotransferase (ALT)或 aspartate transaminase (AST) >2 x ULN)或總膽紅素 \geq 1.5 x ULN的病人。因此，Lixiana[®]應謹慎使用於此族群(請參閱5.1與11節)。開始Lixiana[®]治療前應進行肝功能檢測。

體重

病人體重 \leq 60公斤時的建議劑量為每日一次Lixiana[®] 30毫克(參見第11節)。

用於NVAf病人預防中風及全身性栓塞治療，當病人體重 \leq 45公斤時，根據病人年齡及情況(請參閱3.3節 特殊族群用法用量:老年病人)，應考量降低劑量至每日一次15毫克。

性別

無須調降劑量(參見第11節)。

Lixiana[®]併用P糖蛋白(P-gp)抑制劑

病人合併使用Lixiana[®]與下列P糖蛋白(P-gp)抑制劑：cyclosporine、dronedarone、erythromycin或ketoconazole時，建議劑量為每日一次Lixiana[®]30毫克(參見第7節)。

併用amiodarone、quinidine或verapamil時無須調降劑量(參見第7節)。

目前尚無Lixiana[®]併用其他P糖蛋白(P-gp)抑制劑(包括HIV蛋白酶抑制劑)之研究。

兒童族群

在未滿18歲的兒童及青少年身上，目前尚未確立Lixiana[®]的安全性與療效。目前仍無相關資料。

接受心臟整流術(cardioversion)的病人

可能須進行心臟整流術的病人可開始或繼續服用Lixiana[®]治療。對於先前無使用抗凝血劑之經食道心臟超音波(TEE)引導心臟整流術的病人，Lixiana[®]治療應在進行心臟整流術前至少2小時給予，以確保適當的抗凝血效果(參見10.2和11節)。心臟整流術應在手術當天，Lixiana[®]給藥後12小時內進行。

對於所有接受心臟整流術的病人：在心臟整流術之前應該確認病人已依據處方服用Lixiana[®]。開始治療和治療期間的決定，應遵循針對接受心臟整流術之病人的已確立抗凝血治療準則。

4 禁忌症

- 對活性成分或第1.2節所列的任何一項賦形劑過敏。
- 臨床上重大的活動性出血。
- 肝臟疾病合併凝血功能障礙且具有臨床相關出血風險。
- 患有經認定可能帶來相當程度之重大出血風險的病灶或病症。這可能包括：當前或近期發生胃腸道潰瘍、存在具有高出血風險的惡性腫瘤、近期發生腦部或脊髓傷害、近期接受腦部、脊髓或眼科手術、近期發生顱內出血、已知或疑似患有食道靜脈曲張、動靜脈畸形、血管瘤(aneurysms)或重大脊髓內或大腦內血管異常。
- 控制不佳之嚴重高血壓。

已刪除: 2
已刪除: 5
已刪除: 8

- 同時接受任何其他抗凝血劑的治療，如傳統肝素(UFH)、低分子量肝素(enoxaparin、dalteparin 等)、肝素衍生物(fondaparinux 等)、口服抗凝血劑(warfarin、dabigatran etexilate、rivaroxaban、apixaban 等)，但如有以下狀況不在此限：轉換口服抗凝血劑治療(參見第3節)，或使用傳統肝素(UFH)劑量僅以維持中央靜脈或動脈導管暢通所需之劑量(參見第7節)。
- 懷孕及哺乳(參見第6.1和6.2節)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

由於Lixiana® 15毫克可能會降低療效，故不適用於單一藥物治療。

Lixiana® 15毫克適用於自Lixiana® 30毫克(具有一項以上曝藥量增加臨床因子的病人；請參閱表1)轉換至VKA的過程中，並合併使用適當劑量的VKA和適用於NVAf病人預防中風及全身性栓塞治療，需依據病人年齡及情況，考量降低劑量至每日一次15毫克。(請參閱表2及特殊族群用法用量:老年病人, 3.3節)。

出血風險

Lixiana®會增加出血風險並可能引起嚴重、致命的出血事件。Lixiana®與其他抗凝血劑相同，對於出血風險較高的病人，都建議應謹慎使用。發生嚴重出血時，應停用Lixiana®(請參閱3.3節特殊族群用法用量:老年病人、8.1節、8.2節與第9節)。

在臨床研究中，Lixiana®長期治療出現黏膜出血(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，進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，對於偵測潛血將相當重要。

以下詳列的病人族群有較高的出血風險。在這些病人開始治療後，應密切監測出血併發症與貧血的徵象與症狀(請參閱8.1與8.2節)。若血紅素或血壓出現原因不明的下降，應調查出血部位。

Lixiana®的抗凝血效果無法以標準實驗室檢驗方法有效的監測。目前Lixiana®並無專一特定的抗凝血作用逆轉藥物(參見第9節)。

血液透析無法有效清除血液中Lixiana®(參見第11節)。

為了手術和其他介入治療而停藥

如為降低手術或其他治療的出血風險而必須停用抗凝血劑，須儘快停用Lixiana®，最好在施行治療至少24小時前停用。

是否需延遲治療至停止最後一劑Lixiana®的24小時後才施行，應針對出血風險及介入治療的急迫性權衡其輕重。手術或治療完成且適當的止血後，應儘快重新啟用Lixiana®。請注意Lixiana®發揮抗凝血療效的所需時間為1-2小時。若術中或術後無法使用口服藥物，可考慮先注射抗凝血劑(參見第3節)。

與其他影響止血之藥品的交互作用

併用影響止血作用的藥物可能提高出血風險。這些藥物包括乙酰水楊酸(acetylsalicylic acid; ASA)、P2Y₁₂血小板抑制劑、其他抗血栓藥物、血栓溶解治療、選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)或血清素-正腎上腺素再回收抑制劑(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)，以及長期使用的非類固醇消炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)(參見第3.3節特殊族群:老年病人與第7節)。

人工心臟瓣膜與中度至重度二尖瓣狹窄

Lixiana[®]目前仍無使用於機械性心臟瓣膜之病人、生物性心臟瓣膜術後的前3個月內無論是否合併心房顫動之病人、或中度至重度二尖瓣狹窄病人的研究。因此，Lixiana[®]不建議使用於這類病人。

5.3 操作機械能力

Lixiana[®]對於駕駛及機械操作能力沒有影響或影響非常微小。

5.4 實驗室檢測

儘管Lixiana[®]治療無需定期監測，仍可採用校正後的抗第Xa因子(anti-FXa)活性定量法來估計抗凝血作用，以協助於特別情況下進行臨床決定，例如：過量與緊急手術(請同時參閱11節)。

Lixiana[®]會因抑制第Xa因子(Factor Xa; FXa)而延長標準凝血檢測結果，例如：凝血酶原時間(PT)、INR與部份凝血活酶時間(aPTT)。然而，這些凝血檢測在預期治療劑量所觀察到的變化小且變異程度高，因而不適合使用於監測Lixiana[®]的抗凝血作用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦服用Lixiana[®]的安全性及療效尚未確立。動物實驗曾顯示Lixiana[®]具有生殖毒性(參見第10.3節)。鑑於潛在的生殖毒性、出血風險，以及Lixiana[®]可通過胎盤的證據，Lixiana[®]禁止用於懷孕婦女(參見第4節)。

6.2 哺乳

哺乳中的女性服用Lixiana[®]的安全性及療效尚未確立。動物研究的資料顯示Lixiana[®]會被分泌至乳汁中。因此Lixiana[®]禁止於哺乳期間使用(參見第4節)。使用者必須在停止哺乳或停用/停止治療之間擇一。

6.3 有生育能力的女性與男性

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性應避免於接受Lixiana[®]治療期間懷孕。

生育力

過去尚無特定的Lixiana[®]人體試驗曾評估其對生育力的影響。一項於大鼠身上進行的雄性及雌性生育力試驗並未觀察到任何影響(參見第10.3節)。

6.5 老年人

由於可能會造成較高的出血風險，因此，老年病人應謹慎併用Lixiana[®]與acetylsalicylic acid (ASA)(請參閱7節)。

NVAF老年病人(約80歲以上)伴隨有高出血風險，必要時需考量降低劑量至每日一次15毫克。(請參閱第3.3節特殊族群用法用量:老年病人)。

6.6 肝功能不全

Lixiana[®]不建議使用於重度肝功能不全病人(參見第3及11節)。

輕度或中度肝功能不全病人應謹慎使用Lixiana[®](請參閱3節)。

2023年6月制訂(第9版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

臨床試驗排除肝臟酵素升高(ALT/AST > 2 x ULN)或總膽紅素 ≥ 1.5 x ULN 的病人。因此，Lixiana® 應謹慎使用於此族群(請參閱 3 與 11 節)。開始 Lixiana® 治療前應進行肝功能檢測。

接受 Lixiana® 治療超過 1 年的病人，建議定期監測肝功能。

6.7 腎功能不全

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)腎功能不全的受試者，其血漿曲線下面積(area under curve; AUC)會分別上升 32%、74%和 72%(劑量調降方式請見第 3 節)。

針對末期腎病的病人或正接受透析治療的病人，不建議使用 Lixiana® (參見第 3 及 11 節)。

NVAF 病人的腎功能

相較於使用 warfarin 治療良好的病人，曾觀察到 Lixiana® 在 CrCl 升高之病人有療效較低的趨勢(請參閱 12 節臨床試驗資料)。

腎功能的評估：所有病人應在開始治療與隨後臨床上有需要時監測 CrCl (請參閱 4-2 11 節)。

6.8 其他族群

血流力學不穩定 PE 病人或需要血栓溶解或肺栓塞切除術的病人

因為尚未建立 Lixiana® 使用於下列臨床情況的安全性與療效，Lixiana® 不建議作為替代傳統肝素用於血流力學不穩定的肺栓塞病人，或者可能接受血栓溶解或肺栓塞切除術的病人。

患有活動性癌症的病人

目前尚未建立 Lixiana® 用於治療及/或預防活動性癌症病人 VTE 的療效與安全性。

抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome, APLS)的病人

對於被診斷有抗磷脂質症候群之血栓病史的病人，不建議使用 direct acting oral anticoagulants (DOACs)，包括 edoxaban。相較於維生素 K 拮抗劑的治療，尤其對於 3 項抗磷脂試驗 (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies 以及 anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) 皆為陽性的病人，使用 DOACs 治療可能增加復發性血栓事件的比例。

7 交互作用

Lixiana® 主要由上消化道(GI)吸收。因此，可增加胃排空速率與腸道蠕動的藥物或疾病，可能會降低 Lixiana® 的溶解與吸收。

P 糖蛋白(P-gp)抑制劑

Lixiana® 是 P 糖蛋白(P-gp) 外排運輸蛋白的受質。藥物動力學研究顯示，Lixiana® 若與 cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketoconazole、quinidine 或 verapamil 等 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑併用，會導致 Lixiana® 的血漿濃度上升。如 Lixiana® 併用 cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole，必須將劑量調降成每日一次 30 毫克 (參見第 3 節)。

依據臨床資料，如 Lixiana® 併用 quinidine、verapamil 或 amiodarone 則無需調降劑量(請參閱 3 節)。

2023年6月制訂(第9版)

目前未有 Lixiana[®]併用其他 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑包括 human immunodeficiency virus (HIV)蛋白酶抑制劑之研究。

Lixiana[®]不建議與下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑同時併用：

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir：尚無 Lixiana[®]與 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 交互作用之研究，但目前已知於併用 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 時，Lixiana[®]活性代謝物之血中濃度會增加，因此不建議兩者同時併用。

與下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑併用時，Lixiana[®] 必須使用每日一次 30 毫克的劑量：

- Cyclosporine：同時使用單劑量 cyclosporine 500 毫克和單劑量 Lixiana[®] 60 毫克時，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 maximum serum concentration (C_{max}) 分別上升 73% 和 74%。
- Dronedarone：以每日兩次 dronedarone 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 5 天併用單一劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 46%。
- Erythromycin：以每日四次 erythromycin 500 毫克的劑量服用 8 天時，於第 7 天併用單一劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 68%。
- Ketoconazole：以每日一次 ketoconazole 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 4 天併用單一劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 87% 和 89%。

併用下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑時的建議劑量為每日一次 Lixiana[®] 60 毫克：

- Quinidine：以每日一次 quinidine 300 毫克 (第 1 和第 4 天) 及每日三次 (第 2 和第 3 天) 的劑量服用時，於第 3 天併用單一劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 24 小時 AUC 和 C_{max} 分別上升 77% 和 85%。
- Verapamil：以每日一次 verapamil 240 毫克的劑量服用 11 天時，於第 10 天併用單一劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 皆上升約 53%。
- Amiodarone：合併給予每日一次 amiodarone 400 毫克與每日一次 Lixiana[®] 60 毫克會使 AUC 增加 40% 且使 C_{max} 增加 66%。此數據不具臨床上的顯著性。在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中，併用和未併用 amiodarone 的受試者，其療效與安全性結果相近。

P 糖蛋白(P-gp)誘導劑

併用 Lixiana[®] 與 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑 rifampicin 會降低 Lixiana[®] 的平均 AUC 與縮短半衰期，而可能減少其藥效學作用。併用 Lixiana[®] 與其他 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑 (例如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或 St. John's Wort) 可降低 Lixiana[®] 血漿濃度。Lixiana[®] 應謹慎併用 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑。

P 糖蛋白(P-gp)受質

Digoxin：於第 1 至第 14 日給予每日一次 Lixiana[®] 60 毫克時，若合併每日二次 digoxin 0.25 毫克 (第 8 與第 9 日) 與每日一次 0.25 毫克 (第 10 至第 14 日) 的多重每日劑量，可使 Lixiana[®] 的 C_{max} 上升 17%，而對穩定狀態下 AUC 或腎臟清除率則無顯著作用。在檢驗 Lixiana[®] 對於 digoxin PK 的作用時，digoxin 的 C_{max} 上升約 28%，而 AUC 則上升 7%。此項數據不具臨床相關性。Lixiana[®] 併用 digoxin 時，無須調整劑量。

抗凝血劑、抗血小板藥物、非類固醇消炎藥及選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) / 血清素-正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)

抗凝血劑：由於出血風險會上升，因此不建議 Lixiana[®] 併用其他抗凝血劑 (參見第 4 節)。

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

已註解 [AC/1]: 依據衛授食字第 1111409066B 號函說明二新增，另 edoxaban 改以 Lixiana[®] 表示與仿單段落之產品名稱用法一致。

已刪除: 2
已刪除: 5
已刪除: 8

乙酰水楊酸(ASA)：ASA(100毫克或325毫克)和 Lixiana[®]併用時，相較於單一服用任一種藥物的情況，會使出血時間延長。與高劑量乙酰水楊酸(325毫克)併用可使 Lixiana[®]的穩定態 C_{max} 和 AUC 分別上升 35%和 32%。不建議 Lixiana[®]長期合併使用高劑量乙酰水楊酸(325毫克)。僅應在有醫療監測的情況下合併使用 Lixiana[®]與高於 100 毫克乙酰水楊酸的劑量。

在臨床試驗中允許受試者併用乙酰水楊酸(≤低劑量 100 毫克/日)、其他抗血小板藥物與 thienopyridine 類藥物，雖然 Lixiana[®]與 warfarin 的組別結果相近，但抗凝劑併用乙酰水楊酸相較於未併用者約增加 2 倍的重大出血事件數目(參見第 5.1 節)。併用低劑量乙酰水楊酸(≤100 毫克)並未影響 Lixiana[®]給予單一劑量後或穩定態的最高或總曝藥量。

血小板抑制劑：ENGAGE AF-TIMI 48 試驗曾經允許受試者併用單一服用 thienopyridine 類的藥物療法(例如 clopidogrel)，結果使得具有臨床意義的出血事件數目增加，但服用 Lixiana[®]時的出血風險仍低於服用 warfarin 時的出血風險(參見第 5.1 節)。

目前 Lixiana[®]與雙重抗血小板藥物或與血栓溶解劑併用之經驗仍相當有限。

非類固醇消炎藥：Naproxen 和 Lixiana[®]併用，相較於單一服用任一種藥物，可使出血的時間延長。Naproxen 對於 Lixiana[®]的 C_{max} 和 AUC 沒有任何影響。在臨床試驗中，併用非類固醇消炎藥可使具有臨床意義的出血事件數目增加。因此長期服用非類固醇消炎藥之病人不建議併用 Lixiana[®]。

SSRIs/SNRIs：併用 SSRIs 或 SNRIs 與其他抗凝血劑一樣，可能存在增加病人出血的風險，因為它們被報導會對血小板造成影響(參見 5.1 節)。

Lixiana[®]對其他藥物的影響

對於併用之 digoxin，Lixiana[®]可使其 C_{max} 上升 28%，但不影響其 AUC。Lixiana[®]對於 quinidine 的 C_{max} 和 AUC 沒有影響。

對於併用之 verapamil，Lixiana[®]可使其 C_{max} 和 AUC 分別下降 14%和 16%。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

Lixiana[®]的安全性係依據兩個第三期試驗(21,105 名 NVAf 及 8,292 名 VTE (DVT 和 PE) 病人)，以及上市後經驗。

與 edoxaban 治療相關最常見的不良反應是流鼻血(7.7%)、血尿(6.9%)和貧血(5.3%)。

出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重、甚至致命(參見第 5.1 節)。

不良反應列表

表 3 之不良反應來自於兩個第三期臨床試驗的 VTE 及 NVAf 病人以及上市後階段(post-marketing setting)發現之不良反應。各項不良反應是依據系統器官類別(system organ class; SOC)及發生率區分，並採用下列慣用語：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/1,000)、罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)。

表 3：治療非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞時發生的不良反應列表

系統器官類別	發生率
血液和淋巴系統疾病	
貧血	常見
血小板減少症	不常見
免疫系統疾病	
過敏	不常見
過敏性反應(Anaphylactic reaction)	罕見
過敏性水腫	罕見
神經系統疾病	
頭暈	常見
頭痛	常見
腦出血	不常見
蜘蛛網膜下腔出血	罕見
眼睛疾病	
結膜/鞏膜出血	不常見
眼內出血	不常見
心臟疾病	
心包膜出血	罕見
血管疾病	
其他出血	不常見
呼吸系統、胸腔及縱膈疾病	
流鼻血	常見
咳血	不常見
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	

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2
已刪除: 5
已刪除: 8

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炭，以減少吸收。由於使用活性炭減少 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