

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

若接受 Lixiana<sup>®</sup> 的病人發生出血併發症，應延後給予下個 Lixiana<sup>®</sup> 劑量，或在適當的情況下停止治療。Lixiana<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的抗凝血活性。

目前並無 Lixiana<sup>®</sup> 接受者使用抗纖維蛋白溶解劑(tranexamic acid、aminocaproic acid)的經驗。也無 Lixiana<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 可在 1 - 2 小時內迅速產生藥效，並產生相對應的 Lixiana<sup>®</sup> 曝露量 (C<sub>max</sub>)。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<sup>®</sup> 的劑量和濃度具有相關性。由於可抑制 FXa，因此 Lixiana<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 抗凝血效果的監測上並無用處。

#### 由 rivaroxaban、dabigatran 或 apixaban 轉換為 Lixiana<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 後表現出較單獨接受 Lixiana<sup>®</sup> 後有較長的活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。其原因被認為是由 dabigatran 治療的殘留效應所致，然而，此情況並未造成出血

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

時間延長。

根據上述資料，從這些抗凝血劑轉換成 Lixiana<sup>®</sup>時，開始服用第一劑 Lixiana<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>會分泌至乳汁中。

在懷孕大鼠的藥物分佈試驗中，Lixiana<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>是在搭配食物或未搭配食物的條件下使用。在 pH 值 $\geq$ 6.0 的條件下，Lixiana<sup>®</sup>的溶解度甚低。然而併用質子幫浦抑制劑，不會對 Lixiana<sup>®</sup>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<sub>max</sub> 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 $\pm$ 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>為血漿內的主要型態。Lixiana<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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 OATI

已刪除: 2  
 已刪除: 5  
 已刪除: 8

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。經口服的半衰期(t<sub>1/2</sub>)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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>抗第 Xa 因子活性。

表 4：依據肌酸酐清除率分類的 Lixiana<sup>®</sup>抗第 Xa 因子活性

Lixiana <sup>®</sup> 劑量	CrCl (毫升/分鐘)	Lixiana <sup>®</sup> 給藥後的抗第 Xa 因子活性(IU/mL) <sup>1</sup>	Lixiana <sup>®</sup> 給藥前的抗第 Xa 因子活性(IU/mL) <sup>2</sup>
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 [0.12 - 6.10]	0.45 [0.00 - 3.10]



2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

治療 DVT、治療 PE 與預防 DVT 與 PE (VTE)			
30 毫克 QD	≥30 至≤50	2.21 [0.14 – 4.47]	0.22 [0.00 – 1.09]
60 毫克 QD <sup>a</sup>	>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]

<sup>a</sup> ≤ 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

<sup>1</sup> 給藥後相當於 C<sub>max</sub> (於給予 Lixiana<sup>®</sup> 後 1-3 小時收集給藥後檢體)

<sup>2</sup> 給藥前相當於 C<sub>min</sub>

儘管 Lixiana<sup>®</sup> 治療無需定期監測，在 Lixiana<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 總曝露量下降不到 9%。

已刪除: 至

#### 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的藥物動力學特性並無額外臨床顯著的影響。

#### 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<sub>max</sub> 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<sup>®</sup>，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<sup>®</sup> 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(CHADS<sub>2</sub>)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 <sup>a</sup>		
n	182	232
事件發生率(%/yr) <sup>b</sup>	1.18	1.50
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
不劣性 P 值 <sup>c</sup>	<0.0001	
首次缺血性中風		
n	135	144
事件發生率(%/yr) <sup>b</sup>	0.87	0.93
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	

已刪除: 2  
 已刪除: 5  
 已刪除: 8

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)
首次出血性中風		
n	40	76
事件發生率(%/yr) <sup>b</sup>	0.26	0.49
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
首次 SEE		
n (%/yr) <sup>a</sup>	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。

- <sup>a</sup> 一名受試者可出現於多行中。
- <sup>b</sup> 事件發生率(%/yr)計算方式為事件數/受試者年曝藥量。
- <sup>c</sup> 雙尾 p 值是依據劣性臨界值 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 糖蛋白抑制劑)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 糖蛋白抑制劑者方面，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。兩個治療族群的事件率均隨著 CrCl 的增加而降低。



已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

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。

腎功能次族群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 (95% 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 (95% 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)]。

依據腎功能次族群(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 ≥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。

依據腎功能次族群(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。

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2  
已刪除: 5  
已刪除: 8

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)
<b>重大出血</b>		
n	418	524
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p 值	0.0009	
<b>顱內出血<sup>b</sup></b>		
n	61	132
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
<b>致命出血</b>		
n	32	59
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
<b>臨床相關之非重大出血事件</b>		
n	1,214	1,396
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
<b>任何經確認的出血<sup>c</sup></b>		
n	1,865	2,114
事件發生率(%/yr) <sup>a</sup>	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。

<sup>a</sup> 事件發生率(%/yr)的算法為事件數除以每年治療人數。

<sup>b</sup> 顱內出血包含原發性出血性中風、蛛絲網膜下腔出血、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。

<sup>c</sup> 「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<sup>a</sup>

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)
>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<sup>a</sup>

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<sup>a</sup>

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)
>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)

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	2	0.17	469	3	0.26	-- <sup>a</sup>
>130	462	1	0.09	418	1	0.10	-- <sup>a</sup>

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。

<sup>a</sup> 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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup> (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<sup>3)</sup>。[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 (ELDERCARE-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 <sup>註 1)</sup>	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19–0.61)
重大出血 <sup>註 2)</sup>	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<sup>®</sup> 臨床試驗計畫，其目的為證明 Lixiana<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 糖蛋白抑制劑。

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<sup>®</sup> 不劣於 warfarin；在 Lixiana<sup>®</sup> 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)；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<sup>®</sup> 組受試者和 65 名 (3.9%)



2023年6月制訂(第9版)

已刪除: 2  
已刪除: 5  
已刪除: 8

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<sup>b</sup>

主要指標 <sup>a</sup>	Lixiana <sup>®</sup> 60 毫克 (含降低劑量至 30 毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)	Lixiana <sup>®</sup> 相較於 Warfarin HR (95% CI) <sup>b</sup> p 值 <sup>c</sup>
所有發生有症狀靜脈栓塞復發的受試者 <sup>c</sup> , 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。

- <sup>a</sup> 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)
- <sup>b</sup> 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)與是否需要隨隨機分配時接受 Lixiana<sup>®</sup>/Lixiana<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>組的風險顯著低於 warfarin 組；該類事件發生於 Lixiana<sup>®</sup>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<sup>a</sup>

	Lixiana <sup>®</sup> 60 毫克 (含劑量調降為 30 毫克者) (N = 4,118)	Warfarin (N = 4,122)
具有臨床意義的出血(重大及 CRNM) <sup>b</sup> , 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

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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 ≤ 60 公斤、患有中度腎功能不全或併用 P 醣蛋白(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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2  
已刪除: 5  
已刪除: 8

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 (≤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

聚氣乙烯/鋁泡殼。每盒含 28 顆膜衣錠。  
聚氣乙烯/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

#### 內文修訂日期

SmPC 26Nov2020 更新+ JPPI 25Aug2021 更新

製造廠：Daiichi Sankyo Europe GmbH  
(p) Luitpoldstraße 1, 85276 Pfaffenhofen, Germany  
(o) Zielstattstraße 48, 81379 Munich, Germany



2023年6月制訂(第2版)

藥商：台灣第一三共股份有限公司  
地址：台北市松江路223號13樓  
電話：(02) 8772-2250  
® 第一三共株式會社授權使用註冊商標

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8