



里先安膜衣錠60毫克

Lixiana F.C.Tablets 60mg

衛部藥輸字第 026599 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-06-01

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

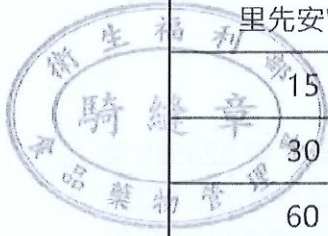
錠劑膜衣:

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 red	Iron oxide yellow

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

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≥ 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糖蛋白(P-gp)抑制劑，如：cyclosporine、dronedarone、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 [®] 每日一次註
體重過輕	≤ 60 公斤	
P-糖蛋白(P-gp)抑制劑	Cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketocozazole	

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

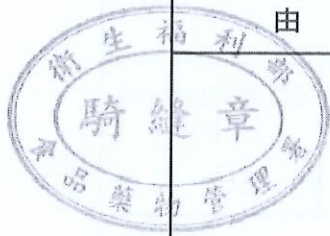
若漏服一劑Lixiana[®]，應立即補服該劑藥物，並於隔天按照每日一次的建議用法繼續用藥。病人不得於同一天服用兩倍的處方劑量做為彌補漏服的劑量。

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期間可能會有抗凝血作用不足的情況。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)^註、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：

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

• 以毫克/分升表示肌酸酐時：

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

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)^註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≥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醣蛋白(P-gp)抑制劑

病人合併使用Lixiana[®]與下列P醣蛋白(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醣蛋白(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

- 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。
- 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。

以下詳列的病人次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。這些藥物包括乙醯水楊酸(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)。

臨床試驗排除肝臟酵素升高(ALT/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醣蛋白(P-gp)抑制劑

Lixiana[®]是P醣蛋白(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醣蛋白(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)。目前未有Lixiana[®]併用其他P醣蛋白(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醣蛋白(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醣蛋白(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醣蛋白(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醣蛋白(P-gp)誘導劑

併用Lixiana[®]與P醣蛋白(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醣蛋白(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醣蛋白(P-gp)誘導劑。

P醣蛋白(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)。

乙醯水楊酸(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。與高劑量乙醯水楊酸(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醯水楊酸(325毫克)。僅應在有醫療監測的情況下合併使用Lixiana[®]與高於100毫克乙醯水楊酸的劑量。

在臨床試驗中允許受試者併用乙醯水楊酸(≤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，但抗凝劑併用乙醯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)。併用低劑量乙醯水楊酸(≤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樞紐試驗的VTE及NVAf病人以及上市後階段(post-marketing