

2021年8月制订(第7版)

里先安® 膜衣錠

Lixiana® F. C. Tablets

本藥須由醫師處方使用

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. 藥品名稱

里先安®膜衣錠15毫克

里先安®膜衣錠30毫克

里先安®膜衣錠60毫克

2. 成分

每顆膜衣錠含有15毫克，30毫克，60毫克edoxaban。

其他賦形劑請見第6.1節。

3. 劑型

膜衣錠。

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。

4. 臨床特性

4.1 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缺血性(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病患，請參閱4.4節]。

4.2 用法用量

劑量

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。

因經臨床試驗中顯示，使用Lixiana®每日60 mg相對於warfarin，在肌酸酐清除速率(CrCl)大於95 mL/min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 mL/min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5.1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率與出血風險後決定(請參閱4.4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、dronedrone、erythromycin或ketoconazole

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	中度或中度(CrCl 15–50 毫升/分鐘)
體重過輕	≤60 公斤
P糖蛋白(P-gp)抑制劑	Cyclosporine、dronedrone、erythromycin、ketoconazole
	30 毫克Lixiana®每日一次

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藥繼續用藥。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	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	Lixiana®	● Dabigatran - Rivaroxaban - Apixaban
● Dabigatran		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5.1節)。
● Rivaroxaban		
● Apixaban		
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，並於下一劑預定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®	Lixiana®轉換至VKA期間可能會有關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。
		口服給藥： 服用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。
		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。

病人不得為了快速達到INR至2.3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)。

在應達到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。

Lixiana®	維生素K拮抗劑	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，使Lixiana®給藥後的INR增加達46%。
		注射給藥： 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。
Lixiana®	新型口服抗凝血劑	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。
Lixiana®	注射型抗凝血劑	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。

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(參見第4.8節)。發生嚴重出血時，應停用Lixiana® (請參閱4.8與4.9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外，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4.8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轉變藥物(參見第4.5節)。

血液透析無法有效清除血液中Lixiana® (參見第5.2節)。

特殊族群

老年病人

無須調降劑量(參見第5.2節)。

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調整劑量(CrCl 15-50毫升/分鐘(30毫克每日一次)、CrCl ≥50毫升/分鐘(60毫克每日一次)) (請參閱4.4節)。

- 於治療期間若腎功能改變時(例如：低血容量、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：	1.23 × [(140-年齡[歲]) × 體重 [公斤] (若為女性則乘以0.85)] 血清肌酸酐[μmol/L]
● 以毫克/分升表示肌酸酐時：	72 × [(140-年齡[歲]) × 體重 [公斤] (若為女性則乘以0.85)] 血清肌酸酐[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。

建議腎功能不全(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)病人的建議劑量為每日一次Lixiana® 30毫克(參見第5.2節)。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4.4和5.2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4.3節)。Lixiana®不建議使用於嚴重肝功能不全病人(參見第4.4和5.2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5.2節)。Lixiana®應謹慎使用於

輕度至中度肝功能不全病人(請參閱4.4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4.4與5.2節)。開始Lixiana®治療前應進行肝功能檢測。

體重

病人體重≤60公斤時的建議劑量為每日一次Lixiana® 30毫克(參見第5.2節)。

病人性別

無須調降劑量(參見第5.2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、dronedrone、erythromycin或ketoconazole時，建議劑量為每日一次Lixiana® 30毫克(參見第4.5節)。

併用amiodarone、quinidine或verapamil時無須調降劑量(參見第4.5節)。

目前尚未建立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

在末滿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5.1和5.2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。

服用方式

口服。Lixiana®是否搭配食物服用並無限制(參見第5.2節)。

對於無法吞服顆錠劑之病人，可將Lixiana®錠劑磨碎溶合於水中或蘋果泥中，立即口服使用(參見第5.2節)。或者，可以將Lixiana®錠劑磨碎後懸浮於少量水中，立即經由鼻胃管給藥，之後應以水沖洗(參見第5.2節)。

壓碎的Lixiana®錠劑在水和蘋果泥中穩定長達4小時。

4.3 禁忌症

- 對活性成分或第6.1節所列的任何一項賦形劑過敏。

- 臨床上的重大的活動性出血。

- 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社或病症。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、近期發生腦內出血。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，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4.5節)。

- 懷孕及哺乳(參見第4.6節)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

對於Lixiana®15毫克可能會降低療效，故不適用於單一藥物治療。本藥僅適用於自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 (請參閱表2、4.2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(參見第4.8節)。發生嚴重出血時，應停用Lixiana® (請參閱4.8與4.9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外，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4.8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轉變藥物(參見第4.5節)。

血液透析無法有效清除血液中Lixiana® (參見第5.2節)。

老年病人

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4.5節)。

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4.2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4.2及5.2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5.1節)。

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節)。

肝功能不全

Lixiana®不建議使用於嚴重肝功能不全病人(參見第4.2及5.2節)。

輕度或中度肝功能不全病人應謹慎使用Lixiana® (請參閱4.2節)。

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4.2與5.2節)。開始Lixiana®治療前應進行肝功能檢測。

Lixiana®治療超過1年的病人，建議定期監測肝功能。

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性性風險重新考量。手術或治療完成且適當的止血清，應儘快恢復使用Lixiana®。請注意Lixiana®發提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4.2節)。

與其他警禁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、其他抗血小板藥物、血液溶解劑、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4.5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。

血流力學不穩定FIB病人或需要血液溶解劑或靜脈栓塞切除術的病人

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，或者可能接受血液溶解劑或靜脈栓塞切除術的病人。

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。

抗凝脂質性候群(antiphospholipid syndrome、APS)的病人

對於被診斷有抗凝脂質性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項抗凝脂質(lupus anticoagulant，anticardiolipin antibodies以及anti-beta 2-glycoprotein I antibodies)皆為陽性的病人，使用DOACs治療可能增加發復性血栓事件的比例。

實驗室凝血參數

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5.2節)。

Lixiana®會抑制第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。

4.5 與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用

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、dronedrone、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、dronedrone、erythromycin或ketoconazole，必須將劑量調降成每日一次30毫克(參見第4.2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4.2節)。

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。

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%。

- Dronedrone：以每日兩次dronedrone 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}曾上升約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，而可能減少其療效學作用。併用Lixiana®與其他藥物與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4.3節)。

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，會使出時間延長。

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% CLI上限低於事先限定的不劣性臨界值1.38(表4)。

表4：ENGAGE AF-TIMI 48研究的中風與SEE (mITT，治療期)

主要指標	Lixiana® 60毫克 (含劑量調降為30毫克者) (N = 7,012)	Warfarin (N = 7,012)
首次中風/SEE*		
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	
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) ^b	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/受試者年曝量數。

^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、或併用口服蛋白抑制剂)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、糖尿病和口服蛋白抑制剂者方面，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交互作用(p值0.0042；mITT，全部研究期間)。

表5為ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAf病人依據肌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5：ENGAGE AF-TIMI 48研究中mITT分析集於全部研究期間依據肌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	67	2.05
>50至≤70	2,093	85	1,51	2,106	95
>70至≤90	1,661	45	0.99	1,703	50
>90至≤110	927	27	1.08	960	26
>110至≤130	497	14	1.01	469	10
>130	462	10	0.78	418	3
					0.25
					--*

縮寫：CrCl=肌酐清除率；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組的中風、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HR分別為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 ≥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組有顯著的风险下降現象(分別為每年2.75%和3.43%) [HR (95% CI)：0.80 (0.71, 0.91)；p = 0.0009]。腦內出血分別為每年0.39%和0.85%) [HR (95% CI)：0.47 (0.34, 0.63)；p < 0.0001]，以及其他出血類型數據如表6。

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p值 = 0.0059]，這主要歸因於致命性腦內出血事件的減少 [HR (95% CI)：0.58 (0.35, 0.60)；優越性檢定p值 = 0.0312]。

表6：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	
腦內出血^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=腦內出血；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=發生事件之受試者人數；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 腦內出血包含原發性出血性中風、蜘蛛膜下腔出血、硬膜下/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腦內出血電子圖表報告表上通報，且經判定人員確認的腦內出血，都會計入腦內出血事件數中。

^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。

分析中納入的是各子目的首次事件。

表7、8與9分別顯示ENGAGE AF-TIMI 48研究中NVAf病人依據肌酐清除率分類的重大、致死與腦內出血。兩個治療組的事件率均隨著CrCl升高而降低。

表7：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依據肌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
>50至≤70	2,093	148	3.31	2,106	171
>70至≤90	1,661	108	2.88	1,703	119
>90至≤110	927	29	1.33	960	56
>110至≤130	497	20	1.70	469	24
>130	462	13	1.18	418	21
					2.08
					0.58 (0.29, 1.15)

表8：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依據肌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
>50至≤70	2,093	8	0.18	2,106	23
>70至≤90	1,661	10	0.26	1,703	9
>90至≤110	927	2	0.09	960	3
>110至≤130	497	1	0.08	469	5
>130	462	2	0.18	418	0
					0.00
					--*

表9：ENGAGE AF-TIMI 48研究中安全性分析集於治療期間依據肌酐清除率分類的腦內出血事件數^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
>50至≤70	2,093	19	0.42	2,106	51
>70至≤90	1,661	17	0.44	1,703	35
>90至≤110	927	5	0.23	960	6
>110至≤130	497	2	0.17	469	3
>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=次群組病人人數；HR=相較於warfarin的風險比率；CI=信賴區間。

^a 若單一治療組事件<5則未分析HR。

^b 治療期間=從第一劑研究藥物至最後一劑後3日的時間。

次群組分析顯示，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口服蛋白抑制剂而調降至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]。

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捆紐試驗中，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；併用特定口服蛋白抑制剂。

Hokusai-VTE試驗(表10)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10：Hokusai-VTE試驗的療效結果- mITT族群，全部研究期間^a

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
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)
肺栓塞(併發或未併發深層靜脈栓塞)	73 (1.8)	83 (2.0)	p值<0.0001 (不劣性)
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)，基期風因子(暫時性因子，所有其他因子)與是否需要在隨機分配時接受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®組有三種活性代謝物，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®為外排轉輸蛋白P-gp的受質，但不排入轉輸蛋白(例如有機陰離子轉輸蛋白多肽陰離子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。經口服的半衰期(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

在第三期捆紐性臨床試驗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的顯著影響。

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；該族群事件發生於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11：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) ^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)	
致命性腦內出血	0	6 (0.1)
非致命性腦內出血	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≤ 60公斤、患有中度腎功能不全或併用口服蛋白抑制剂而調降至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 (9