

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2201

聯絡人：顏嘉瑱

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 111 年 01 月 12 日

發文字號：字第 11101022 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

ELI 1

附件：新舊包裝照片/仿單變更處/新版仿單/衛生福利部核准公文

主旨：本公司經銷藥品 Eliquis Film-Coated Tablet 5mg(艾必克凝膜衣錠 5 毫克，衛部藥輸字第 026133 號)-包裝及仿單變更通知。

說明：

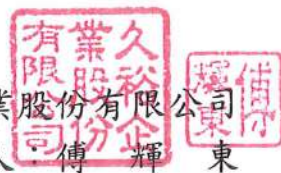
- 一、本公司為輝瑞大藥廠股份有限公司之經銷商。
- 二、輝瑞大藥廠藥品 Eliquis Film-Coated Tablet 5mg (艾必克凝膜衣錠 5 毫克，衛部藥輸字第 026133 號)，自批號 ET0855 起製造廠變更為：Pfizer Ireland Pharmaceuticals Little Connell, Newbridge, Co., Kildare, Ireland
- 三、包裝廠變更為-Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstatte, Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090 ,Freiburg, Germany
- 四、仿單內容更新，變更內容詳見附件標示處。新仿單版本為 USPI 201911-3(MOH 20200319)。
- 五、仿單尺寸變更為 74.8*38.8 cm。
- 六、外盒尺寸變更為 12.5*4.9*3.5 cm，開盒處變更為封口(詳見照片)。
- 七、鋁箔尺寸變更為 12*4.5 cm，並增加 QR 碼(詳見照片)。
- 八、裝箱數變更為 144 盒/箱。
- 九、此次變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1096005221/1096037743A 號，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司
負責人 傅輝東



~新包裝照片(外盒)~



~舊包裝照片(外盒)~



~新包裝照片(外盒封口處)~



~新包裝照片(鋁箔)~



~舊包裝照片(鋁箔)~



艾必克凝® 膜衣錠 2.5 毫克、5 毫克
Eliquis® Film-Coated Tablet 2.5 mg, 5 mg

2.5 mg 仿製藥字號 026124 號
5 mg 仿製藥字號 026133 號
本藥須由醫師處方使用

警語：(A) 提早停用 ELIQUIS 會升高發生血栓事件的風險

(B) 腎椎/硬膜外血腫

(A) 提早停用 ELIQUIS 會升高發生血栓事件的風險

提早停用任何口服抗凝劑，包括 ELIQUIS 在內，會提高血栓事件發生的風險。如果因病理出血或療程完成以外的原因而停止使用 ELIQUIS 進行抗凝治療時，則考慮使用另一種抗凝劑[參見劑量與用法(2.4)、警語及注意事項(5.1) 與臨床研究(14.1)]。

(B) 腎椎/硬膜外血腫

當施行椎管内麻醉(腎椎/硬膜外麻醉)或腎椎穿刺程序時，接受 ELIQUIS 治療的病人有發生硬膜外或腎椎血腫的風險，血腫可能導致長期或永久性癱瘓。在安排病人接受腎椎處置時應考慮此風險。可能增加硬膜外或腎椎血腫的風險包括：

- 使用置入型硬膜外導管
- 併用影響止血作用的其他藥物(例如非類固醇抗炎藥[NSAID]、血小板抑制劑、其他抗凝劑)
- 有創傷或反覆施予腎椎/硬膜外穿刺者
- 有腎椎畸形或腎椎手術病史
- 目前未知椎管内處置與 ELIQUIS 給予的最佳時間間隔。

[參見警語及注意事項(5.3)]。

密集監測病人是否出現神經損傷的徵兆和症狀。若發覺神經受損，必須給予緊急治療。

[參見警語及注意事項(5.3)]。

對於接受抗凝治療或即將接受抗凝治療的病人，接受椎管内介入治療前應考量效益及風險[參見警語及注意事項(5.3)]。

1

血不具危險性且容易控制的選擇性手術或侵入性治療之前，應停用 ELIQUIS 至少 24 小時。應於手術或其他外科程序後，在適當止血後立即重新開始 ELIQUIS 治療。

2.4 ELIQUIS 與其他藥物間的轉換

從 warfarin 轉換成 ELIQUIS：應停止使用 warfarin，當國際標準化時間比(INR)低於 2 時，開始使用 ELIQUIS。

從 ELIQUIS 轉換成 warfarin：ELIQUIS 會影響 INR，因此，轉換至 warfarin 期間的初始 INR 檢測值可能無法用於判定適當的 warfarin 劑量。有一個方法是於原本要服用下一劑 ELIQUIS 的時間停用 ELIQUIS，並開始同時投予一種注射用抗凝劑與 warfarin。當 INR 達到可接受的範圍時，再停用注射用的抗凝劑。在治療深靜脈血栓與肺栓塞的試驗中，ELIQUIS 轉換成 warfarin 的方式為：在開始 warfarin 治療的至少前兩天，應同時服用 ELIQUIS，兩天後測量 INR，在 INR ≥ 2 之後停止服用 ELIQUIS。

從 ELIQUIS 轉換至 warfarin 以外的抗凝劑(口服或注射)：於原本要照常服用下一劑 ELIQUIS 的時間停用 ELIQUIS，並開始使用 warfarin 以外的新抗凝劑。

從 warfarin (口服或注射)以外的抗凝劑轉換至 ELIQUIS：於原本要照常服用下一劑 warfarin 以外抗凝劑的時間停用 warfarin 以外的抗凝劑，並開始使用 ELIQUIS。

2.5 與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用

對於接受 ELIQUIS 5 毫克或 10 毫克每日兩次治療的病人，當 ELIQUIS 與 P 糖蛋白(P-gp)及強效的細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制劑併用(如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir)時，將劑量減少 50% [參見臨床藥理學(12.3)]。

對已在使用 2.5 毫克每日兩次之劑量的病人，應避免將 ELIQUIS 與 P-gp 及強效的 CYP3A4 抑制劑併用[參見藥物交互作用(7.1)]。

2.6 投藥選擇

對於無法吞服整顆錠劑的病人，可將 5 毫克及 2.5 毫克的 ELIQUIS 錠劑壓碎懸浮於水中、5% 的等張葡萄糖溶液(D5W)中、或蘋果汁中，或與蘋果醬混合，然後立即以口服方式使用[參見臨床藥理學(12.3)]。此外，可將 ELIQUIS 錠劑壓碎懸浮於 60mL 水中或 5% 的等張葡萄糖溶液(D5W)中，然後立即經由鼻胃管(NGT)投予[參見臨床藥理學(12.3)]。

壓碎的 ELIQUIS 錠劑在水中、等張葡萄糖溶液(D5W)中、蘋果汁中、以及蘋果醬中可維持穩定最多 4 個小時。

3

1 適應症與用途

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 ≥ 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。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風與全身性栓塞

對大部份的病人而言，ELIQUIS 的建議劑量為每日兩次每次口服 5 毫克。

對併有至少兩種下列特性的病人，ELIQUIS 的建議劑量為 2.5 毫克每日兩次：

- 年齡大於或等於 80 歲
- 體重低於或等於 60 公斤
- 血清肌酐濃度高於或等於 1.5 mg/dL

治療深靜脈血栓與肺栓塞

ELIQUIS 的建議劑量為每日兩次每次口服 10 毫克治療最初的 7 天，7 天之後的建議劑量則為每日兩次每次口服 5 毫克。

預防深靜脈血栓與肺栓塞復發

經過至少 6 個月的深靜脈血栓或肺栓塞治療後，ELIQUIS 的建議劑量為每日兩次每次口服 2.5 毫克[參見臨床試驗(14.2)]。

2.2 漏服劑量

如果未在排定的時間服用一劑 ELIQUIS，應儘快於同一天服用該劑藥物，然後繼續每天服藥兩次。不可以一次服用兩倍劑量的方式來彌補漏服的劑量。

2.3 因手術及其他介入治療而暫時停藥

在進行有中度或高度出血風險(難以承受的出血現象或臨床重大出血)的選擇性手術或侵入性治療之前，應停用 ELIQUIS 至少 48 小時。在進行有低度出血風險或治療部位出

2

2.7 肝功能不全

ELIQUIS 禁用於有凝血異常及臨床相關出血風險的肝病病人[參見禁忌(4)]。

此藥不建議用於重度肝功能不全的病人。

對於輕度或中度肝功能不全(Child Pugh A 或 B 級)病人，應謹慎使用。對輕度或中度肝功能不全的病人，並不須調整劑量。

臨床試驗中排除了肝臟酵素上升(丙氨酸轉胺酶[ALT]/天門冬氨酸轉胺酶[AST] > 2 倍正常值上限[ULN]或總膽紅素 ≥ 1.5 倍 ULN 的病人，因此在上述族群中，ELIQUIS 應謹慎使用。開始使用 ELIQUIS 前，應先進行肝功能檢測。

2.8 肾功能不全

對輕度或中度肾功能不全的病人，並不須調整劑量。

對於重度肾功能不全(肌酸酐清除率 15-29 毫升/分鐘)的病人，可適用下列建議：

- 治療深靜脈血栓與肺栓塞以及預防深靜脈血栓與肺栓塞的復發(VTE)時，apixaban 應謹慎使用；

- 在非瓣膜性心房纖維顫動(NVAF)病人中預防中風與全身性栓塞時，應調降病人的 apixaban 劑量為 2.5 毫克每日兩次。

血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L) 的病人若同時併有年齡 ≥ 80 歲或體重 ≤ 60 公斤，亦應調降 apixaban 劑量為 2.5 毫克每日兩次。

在肌酸酐清除率 < 15 毫升/分鐘或正在接受透析治療的病人中，目前並無臨床使用經驗。因此不建議使用 apixaban。

3 劑型與劑量規格

• 2.5 毫克，黃色的圓形雙凸膜衣錠，一面印有「893」字樣，另一面印有「2½」字樣。

• 5 毫克，粉紅色的橢圓形雙凸膜衣錠，一面印有「894」字樣，另一面印有「5」字樣。

4 禁忌

ELIQUIS 禁用於有下列問題的病人：

- 有活動性病理出血現象[參見警語及注意事項(5.2)與不良反應(6.1)]

4

- 對 ELIQUIS 會產生嚴重過敏反應(如過敏反應, anaphylatic reactions) [參見不良反應(6.1)]
- 併有凝血異常及臨床相關出血風險的肝病[參見肝功能不全(2.7)]。

5 警語及注意事項

5.1 提早停用後，發生血栓事件的風險升高

在未應以適當替代抗凝血治療的情況下，提早停用任何口服抗凝血劑，包括 ELIQUIS 在內，會升高發生血栓事件的風險。在針對心房纖維顫動病人所進行的臨床試驗中，曾於使用 ELIQUIS 轉換成使用 warfarin 期間觀察到中風發生率升高的現象。如果因病情性出血或療程完成以外的原因而停用 ELIQUIS 時，應考慮使用另一種抗凝血劑來取代[參見劑量與用法(2.4)與臨床研究(14.1)]。

5.2 出血

ELIQUIS 會升高出血風險，並可能引發嚴重甚至可能致命的出血[參見劑量與用法(2.1)及不良反應(6.1)]。

和會影響止血作用的藥物併用會升高發生出血的風險。這些藥物包括 aspirin 與其他抗血小板藥物、其他抗凝血劑、肝素、血栓溶解劑、選擇性血清素回收抑制劑、血清素正腎上腺素回收抑制劑，以及非類固醇消炎藥(NSAIDs) [參見藥物交互作用(7.3)]。

告知病人血液流失的徵兆與症狀，並囑咐病人如果出現這些徵兆與症狀要立即通報或掛急診。病人若出現活動性病理性出血現象，則停用 ELIQUIS。

抗凝血作用的逆轉

ELIQUIS 目前並無特定的解毒劑，也無已確立的方法可以逆轉服用 ELIQUIS 病人的出血。目前已有可以逆轉 apixaban 抗凝血因子 Xa 活性的藥物，ELIQUIS 的藥效學作用在投予最後一劑之後，其作用預計會持續至少 24 小時，亦即大約兩個藥物半衰期。可考慮使用促凝血逆轉藥物 (procoagulant reversal agents)，如凝血酶原複合濃縮物 (prothrombin complex concentrate, PCC)、活化凝血酶原複合濃縮物 (activated prothrombin complex concentrate) 或基因重組凝血因子 VIIa (recombinant factor VIIa)，但這尚未經過臨床研究的評估[參見臨床藥理學(12.2)]。使用 PCC 時，採用凝血檢測 (PT、INR 或 aPTT) 或抗因子 Xa (FXa) 活性監測 apixaban 的抗凝血作用並不實用也不建議。口服活性碳可降低 apixaban 的吸收量，從而降低 apixaban 的血中濃度[參見適量(10)]。

血液透析對 apixaban 藥量無顯著影響[參見臨床藥理學(12.3)]。Protamine sulfate 與維生素 K 被認為並不會影響 apixaban 的抗凝血作用。目前並無任何對正在接受 apixaban 治療之病人使用抗纖維蛋白溶解劑 (tranexamic acid, aminocaproic acid) 的經驗。目前無

5

對接受 apixaban 治療的病人使用全身性止血劑 (desmopressin 與 aprotinin) 的經驗，也不預期是有效的逆轉劑。

5.3 脊椎/硬膜外麻醉或穿刺

當施行椎管内麻醉(脊椎/硬膜外麻醉)或脊椎/硬膜外穿刺，接受抗血栓治療以預防血栓併發症之病人有發生硬膜外或脊椎血腫的風險，而可能導致長期或永久性癱瘓。

術後使用置入型硬膜外導管或併用影響止血作用的藥物時，這些事件的風險可能會升高。置入型硬膜外或鞘內導管不應於投予最後一劑 ELIQUIS 後 24 小時內拆除。下一劑 ELIQUIS 不應於拆除導管後 5 小時內投予。創傷或重複硬膜外或脊椎穿刺亦可能會升高此風險。若發生創傷穿刺，請將 ELIQUIS 的投藥時間延後 48 小時。

頻繁監測病人是否出現神經損傷的徵兆和症狀(如腿部麻痺或無力、或腸道或膀胱功能異常)。若覺神經受損，必須給予緊急診斷及治療。椎管内介入治療前，醫師應為接受抗凝血治療之病人或即將接受抗凝血治療以預防血栓的病人的考量潛在的效益及風險。

5.4 裝有人工心臟瓣膜的病人

目前尚未對裝有人工心臟瓣膜的病人研究過 ELIQUIS 的安全性與療效。因此，ELIQUIS 不建議用於這類病人。

5.5 血液動力學上不穩定的病人，或需要溶栓治療或肺栓塞切除術的病人出現急性肺栓塞

不建議以 ELIQUIS 治療代替傳統未分級肝素(unfractionated heparin)，作為血液動力學上呈現不穩定性或可能需接受溶栓治療或肺栓塞切除術的肺栓塞病人的初始治療。

5.6 抗磷脂質症候群病人三重陽性抗磷脂綜合症病人的血栓形成風險增加

對於被診斷為三重陽性抗磷脂質症候群 (APS) 具有血栓病史的病人，不建議使用包括 ELIQUIS 在內的直接口服抗凝血劑 (DOAC)。對於抗磷脂質症候群 (APS) 的病人，尤其具三重陽性 (對狼瘡抗凝血抗體、抗心磷脂體及抗 β2 糖蛋白 I 抗體呈陽性) 的病人，相較於維生素 K 拮抗劑療法，使用 DOAC 治療會增加血栓復發事件的發生率。ELIQUIS 在罹患 APS 病人中的療效和安全性尚未確立。

6 不良反應

下列臨床試驗若顯著不良反應在處方資訊中的其他部分有更詳盡的討論。

- 提早停用後，發生血栓事件的風險會升高[參見警語及注意事項(5.1)]
- 出血[參見警語及注意事項(5.2)]

6

- 脊椎/硬膜外麻醉或穿刺[參見警語及注意事項(5.3)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件有極大的差異，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映實際中所觀察到的發生率。

在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風和全身性栓塞

曾在 ARISTOTLE 研究與 AVERROES 研究中評估過 ELIQUIS 的安全性[參見臨床研究(14)]，其中有 11,284 位病人接受 ELIQUIS 5 毫克每日兩次的治療，並有 602 位病人接受 ELIQUIS 2.5 毫克每日兩次的治療。在這兩項研究中，有 9375 位病人使用 ELIQUIS 治療的時間 ≥ 12 個月，並有 3369 位病人的治療時間 ≥ 24 個月。在 ARISTOTLE 研究中，平均曝藥時間為 89 週 (>15,000 病人年數)，在 AVERROES 研究中，平均曝藥時間約為 59 週 (>3000 病人年數)。

在這兩項研究中，最常導致停止治療的原因皆為出血相關不良反應；在 ARISTOTLE 研究中，使用 ELIQUIS 及使用 warfarin 治療之病人中的發生率分別為 1.7% 與 2.5%，在 AVERROES 研究中，ELIQUIS 組與 aspirin 組中的發生率分別為 1.5% 與 1.3%。

ARISTOTLE 與 AVERROES 研究中之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的出血現象

在 ARISTOTLE 與 AVERROES 研究中，於治療期間發生重大出血的病人數及出血事件發生率(依年份統計，每 100 名病人中發生至少一次出血事件的比例)如表 1 及表 2 所示。

表 1: ARISTOTLE 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的出血事件*

	ELIQUIS N=9088 n (每 100 名病人/年)	Warfarin N=9052 n (每 100 名病人/年)	風險比率 (95% CI)*	P 值
重大出血†	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	<0.0001
顱內出血 (ICH)‡	52 (0.33)	125 (0.82)	0.41 (0.30, 0.57)	-
出血性中風‡	38 (0.24)	74 (0.49)	0.51 (0.34, 0.75)	-
其他 ICH	15 (0.10)	51 (0.34)	0.29 (0.16, 0.51)	-
胃腸道 (GI) 出血‡	128 (0.83)	141 (0.93)	0.89 (0.70, 1.14)	-
致命性出血**	10 (0.06)	37 (0.24)	0.27 (0.13, 0.53)	-
顱內出血	4 (0.03)	30 (0.20)	0.13 (0.05, 0.37)	-
非顱內出血	6 (0.04)	7 (0.05)	0.84 (0.28, 5.15)	-

*每一子類別內的出血事件是以每個受試者計算為一次，但受試者可能會發生多項不同指標的事件。出血事件將在治療期間或停止研究治療的 2 天內(治療期)計算。

† 臨床明顯出血定義為伴有一種(含)以上之下列現象：血紅素降低 ≥ 2 g/dL，輸注 2 單位(含)以上的濃縮紅血球；在重要部位出血：顱內、脊椎內、眼內、心包膜、關節內、肌肉內(伴有嚴重症狀)，腹股溝或伴隨致命結果。

‡ 顱內出血包括腦內、腦室內、硬腦膜下與蛛網膜下腔出血。任何類型之出血性中風皆經判定為顱內重大出血並列入計算。

§ 根據安全性數據進行治療期分析，與敘述於第 14 節的 ITT 分析比較。

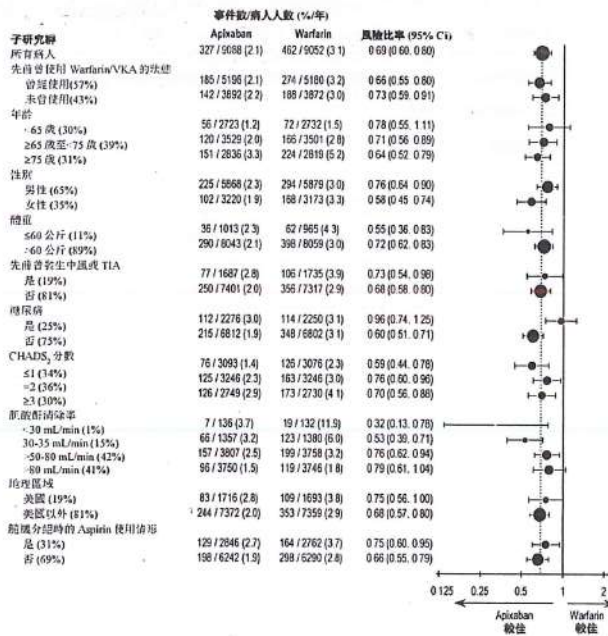
** GI 出血包括上胃腸道、下胃腸道及直腸出血。

**致命性出血是一種在治療期間判定主因顱內出血或非顱內出血而死亡的事件。

在 ARISTOTLE 研究的大部份主要子研究群中，重大出血方面的結果大致都相同(圖 1)，這些子研究群包括依年齡、體重、CHADS₂ 分數(一種用以評估中風風險的 0 至 6 分量表，評分越高表示風險越大)、先前曾使用 warfarin 之狀態、地理區域、及隨機分組時之 aspirin 使用情形。使用 apixaban 治療伴有糖尿病之受試者中的出血發生率(3.0%/年)要高於未伴有糖尿病的受試者(1.9%/年)。

8

圖 1： 依基礎特性進行分析的重大出血風險比率 – ARISTOTLE 研究



註：上述圖表敘述在不同子族群中的作用，若非此分組方式，則上述所有皆為基礎特徵且全部皆已事先定義。此處所示的 95% 信賴區間界限未考慮所作比較的次數，亦未反映在校正所有其他因子之後的特定因子的作用。族群之間明顯的同質性或異質性不應過度解讀。

表 2： AVERROES 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的出血事件

	ELIQUIS N=2798 n (%)	Aspirin N=2780 n (%)	風險比率 (95% CI)	P 值
重大出血	45 (1.41)	29 (0.92)	1.54 (0.96, 2.45)	0.07
致命性出血	5 (0.16)	5 (0.16)	0.99 (0.23, 4.29)	-
颅内出血	11 (0.34)	11 (0.35)	0.99 (0.39, 2.51)	-

同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項不同類別的事件。

其他不良反應

有 <1% 接受 ELIQUIS 治療的病人曾通報發生過敏反應(包括藥物過敏，如皮疹，以及過敏性反應，如過速性水腫)及暈厥。

治療深靜脈血栓與肺栓塞以及預防深靜脈血栓或肺栓塞復發

已在 AMPLIFY 及 AMPLIFY-EXT 研究中評估過 ELIQUIS 的安全性，這些研究中包含 2676 位病人曝露於 ELIQUIS 每日兩次每次 10 毫克劑量，3359 位病人曝露於 ELIQUIS 每日兩次每次 5 毫克劑量，以及 840 位病人曝露於每日兩次每次 2.5 毫克劑量。

常見的不良反應(≥1%)為牙齦出血、鼻出血、挫傷、血尿、直腸出血、血腫、經血過多及咳血。

AMPLIFY 研究

AMPLIFY 研究中 ELIQUIS 的平均曝露期間為 154 天，而 enoxaparin/warfarin 為 152 天。ELIQUIS 治療組有 417 位 (15.6%) 病人發生出血相關不良反應，相較之下 enoxaparin/warfarin 組中則為 661 位 (24.6%)。AMPLIFY 研究中，ELIQUIS 治療組病人因出血事件而停止治療的發生率為 0.7%，相較之下 enoxaparin/warfarin 治療組病人則為 1.7%。

在 AMPLIFY 研究中，ELIQUIS 於統計上在重大出血的主要安全性指標優於 enoxaparin/warfarin (相關風險 0.31, 95% CI [0.17, 0.55], P 值 < 0.0001)。

AMPLIFY 研究中的出血結果彙整於表 3。

表 3： AMPLIFY 研究中的出血結果

	ELIQUIS N=2676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n (%)	相對風險 (95% CI)
重大	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55) p<0.0001
CRNM*	103 (3.9)	215 (8.0)	
重大+CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	
輕微	313 (11.7)	505 (18.8)	
所有	402 (15.0)	676 (25.1)	

* CRNM = 臨床相關非重大出血。

同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項不同類別的事件。

表 4 中列出 AMPLIFY 研究中發生於 ≥1% 病人中的不良反應。

表 4： AMPLIFY 研究中接受深靜脈血栓與肺栓塞治療的病人中，發生率 ≥1% 的不良反應

	ELIQUIS N=2676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n (%)
鼻出血	77 (2.9)	146 (5.4)
挫傷	49 (1.8)	97 (3.6)
血尿	46 (1.7)	102 (3.8)
經血過多	38 (1.4)	30 (1.1)
血腫	35 (1.3)	76 (2.8)
咳血	32 (1.2)	31 (1.2)
直腸出血	26 (1.0)	39 (1.5)
牙齦出血	26 (1.0)	50 (1.9)

AMPLIFY-EXT 研究

AMPLIFY-EXT 研究中，ELIQUIS 的平均曝露期間約為 330 天，安慰劑則為 312 天。ELIQUIS 治療組中有 219 位 (13.3%) 病人發生出血相關不良反應，安慰劑組病人則為 72 位 (8.7%)。AMPLIFY-EXT 研究中，ELIQUIS 治療組病人因出血事件而停止治療的發生率為 1%，相較之下安慰劑組病人則為 0.4%。

AMPLIFY-EXT 研究中的出血結果彙整於表 5。

表 5： AMPLIFY-EXT 研究中的出血結果

	ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次 N=840 n (%)	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次 N=811 n (%)	安慰劑 N=826 n (%)
重大	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)
CRNM*	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)
重大+CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)
輕微	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)
所有	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)

* CRNM = 臨床相關非重大出血。

同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項不同類別的事件。

表 6 中列出 AMPLIFY-EXT 研究中發生於 ≥1% 病人中的不良反應。

表 6： AMPLIFY-EXT 研究中接受深靜脈血栓與肺栓塞延長治療的病人中，發生率 ≥1% 的不良反應

	ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次 N=840 n (%)	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次 N=811 n (%)	安慰劑 N=826 n (%)
鼻出血	13 (1.5)	29 (3.6)	9 (1.1)
血尿	12 (1.4)	17 (2.1)	9 (1.1)
血腫	13 (1.5)	16 (2.0)	10 (1.2)
挫傷	18 (2.1)	18 (2.2)	18 (2.2)
牙齦出血	12 (1.4)	9 (1.1)	3 (0.4)

其他不良反應

AMPLIFY 或 AMPLIFY-EXT 研究中，ELIQUIS 治療組病人發生率介於 ≥0.1% 至 <1% 間的少見不良反應：

血液與淋巴系統疾患：出血性貧血

腸胃道疾患：血便、痔瘡出血、胃腸道出血、吐血、黑便、肛門出血

受傷、中毒及外科程序併發症：傷口出血、術後出血、創傷性血腫、眼眶血腫

肌肉骨骼與結締組織疾患：肌肉出血

生殖系統與乳房疾患：陰道出血、子宮出血、月經出血過多、生殖器官出血

血管性疾患：出血

皮膚與皮下組織疾患：瘡癤、皮膚出血、黏狀出血

眼疾：結膜出血、視網膜出血、眼睛出血

檢驗報告：尿中帶血、潛血陽性、潛血、尿中紅血球陽性

全身疾患與注射部位症狀：注射部位血腫、血管穿刺部位血腫

上市後經驗：上市後曾接獲使用 apixaban 後發生肝臟檢驗值異常(包含 AST/ALT 上升、鹼性磷酸酶上升、膽紅素上升)之不良反應通報案例。

7 藥物交互作用

Apixaban 是 CYP3A4 與 P-gp 的作用受質。CYP3A4 與 P-gp 的抑制劑會升高 apixaban 的曝藥量，從而升高出血的風險。CYP3A4 與 P-gp 的誘導劑會降低 apixaban 的曝藥量，從而升高中風及其他血栓性事件的風險。

7.1 與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用

在接受 ELIQUIS 5 毫克或 10 毫克每日兩次治療的病人中，與 P 糖蛋白(P-gp)及強效的 CYP3A4 抑制劑併用(如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir)時，ELIQUIS 的劑量應降低 50% [參見劑量與用法(2.5)及臨床藥理學(12.3)]。

對於正在使用 2.5 毫克每日兩次之 ELIQUIS 治療的病人，應避免同時投予 P-gp 及強效的 CYP3A4 抑制劑 [參見劑量與用法(2.5)及臨床藥理學(12.3)]。

Clarithromycin

雖然 clarithromycin 為 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑，但藥物動力學資料證實其與 ELIQUIS 併用時無須調整劑量 [參見臨床藥理學(12.3)]。

7.2 與 P-gp 及強效 CYP3A4 誘導劑併用

應避免將 ELIQUIS 與 P-gp 及強效的 CYP3A4 誘導劑併用(如 rifampin、carbamazepine、phenytoin、聖約翰草)，因為這類藥物會降低 apixaban 的曝藥量 [參見臨床藥理學(12.3)]。

7.3 抗凝血劑與抗血小板藥物

與抗血小板藥物、纖維蛋白溶解劑、肝素、aspirin，以及長期使用之 NSAID 併用會升高出血的風險。

APPRAISE-2 是一項針對使用 aspirin 或併用 aspirin 與 clopidogrel 治療之急性冠狀動脈症候群發作後病人投予 apixaban 的安慰劑對照性臨床試驗。這項試驗因 apixaban 組的

13

資料

動物資料

器官形成期間分別給予大鼠(口服)、兔子(靜脈注射)及小鼠(口服)相當於人類未結合 apixaban 曝藥量之分別為 4、1 及 19 倍劑量 [與 MRHD 進行比較] 時，未觀察到發育毒性。儘管在大鼠和兔子中已確認胚胎毒性，但無胎兒出血跡象。對懷孕大鼠於懷孕第 6 天後至產後第 21 天期間口服給予母體未結合 apixaban 曝藥量 (約相當於人類 MRHD 曝藥量的 1.4 至 5 倍) 時，並不會降低母鼠的死亡率或降低胎鼠/新生大鼠的活產率，雖然在接受所有劑量的懷孕大鼠中觀察到陰道周圍出血發生率增加，並無新生大鼠出血的證據。妊娠用藥分級 B

目前並無任何適當且控制良好的對孕婦使用 ELIQUIS 的研究。治療可能會升高懷孕與生產期間的出血風險。只有在潛在利益超越母親與胎兒可能面臨之風險的情況下才可於懷孕期間使用 ELIQUIS。

對懷孕的大鼠、兔子及小鼠於產後開始投藥直到分娩結束，雖然會使胎兒暴露於 apixaban，但並不會升高發生胎兒畸形或毒性反應的風險。並無因出血導致任何母體或胎兒死亡的事件。在小鼠、大鼠及兔子中，於母體曝藥量分別相當於人類未結合藥物曝藥量之 19、4 及 1 倍的劑量下 [以血中濃度曲線下面積(AUC)為比較基礎，和 10 毫克 (5 毫克每日兩次) 的人類最高建議劑量(MRHD)進行比較]，母體出血的發生率有升高的現象。

8.2 泌乳、分娩與生產

風險摘要

目前沒有關於人類乳汁中 apixaban 或其代謝產物的存在，對母乳餵哺孩子或對泌乳量影響的資料。Apixaban 和/或其代謝產物存在於大鼠乳汁中 (參見資料)。由於尚不清楚人類是否會透過乳汁接觸藥物，因此接受 ELIQUIS 治療期間不建議母乳餵哺。

資料

動物資料

給予哺乳大鼠單次口服 5 mg 劑量後 30 分鐘可觀察到最大血漿濃度；給藥後 6 小時可觀察到最大乳汁濃度。乳汁對血漿的 AUC(0-24)比率為 30:1，顯示 apixaban 可在乳汁中累積。動物乳汁中的 apixaban 濃度不一定能預測人類乳汁中的藥物濃度。目前尚未在臨床試驗中研究過於分娩與生產期間使用 ELIQUIS 的安全性及有效性。在這種情況下使用 ELIQUIS 應考慮到發生出血及中風的風險 [參見警語及注意事項(5.3)]。

15

出血發生率較安慰劑組高而提早終止了。在接受單一抗血小板藥物治療的病人中，apixaban 組的 ISTH 重大出血發生率為 2.8%/年，安慰劑組則為 0.6%/年；在接受雙重抗血小板藥物治療的病人中，apixaban 組的發生率為 5.9%/年，安慰劑組則為 2.5%/年。

在 ARISTOTLE 研究中，併用 aspirin 會使 ELIQUIS 組的出血風險從每年 1.8% 升高至每年 3.4%，併用 aspirin 及 warfarin 並會使出血風險從每年 2.7% 升高至每年 4.6%。在這項臨床試驗中，使用雙重抗血小板藥物合併 ELIQUIS 治療的情形相當有限 (2.3%)。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

關於孕婦使用 ELIQUIS 的可用資料有限，不足以顯示與藥物相關的重大先天缺陷、流產或不良發育結果風險。使用本品治療可能會增加懷孕與生產期間的出血風險。在動物繁殖試驗中，於器官形成期間分別給予大鼠(口服)、兔子(靜脈注射)及小鼠(口服)相當於人類未結合 apixaban 曝藥量分別為 4、1 及 19 倍劑量 [以血中濃度曲線下面積(AUC)為基礎，和 5 毫克每日兩次的人類最高建議劑量(MRHD)進行比較]，未觀察到 apixaban 具有對發育的不良影響。

目前尚不清楚指定族群重大先天缺陷和流產的估計背景風險。所有懷孕皆有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群中，臨床公認的懷孕重大先天缺陷和流產估計背景風險分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

臨床考量

與疾病相關的母體和/或胎兒/胎兒風險

懷孕會增加血栓性風險。對於具有潛在血栓性事件和特定高風險妊娠狀況的婦女來說，血栓性風險更高。已發表的資料顯示，先前具有靜脈血栓形成病史的女性在懷孕期間有很高的復發風險。

胎兒/新生兒不良反應

使用包括 ELIQUIS 的抗凝血劑，可能會增加胎兒和新生兒出血的風險。

分娩或生產

所有接受抗凝血劑治療的病人(包括孕婦)，都有出血的風險。

接受椎管内麻醉的女性中，在分娩或生產期間使用 ELIQUIS 可能會導致硬膜外或脊髓血腫。可考慮於生產期間使用更強效的抗凝血劑 [參見警語及注意事項(5.3)]。

14

對懷孕大鼠於產後(懷孕第 7 天)後至斷乳(產後第 21 天)期間投予 1000 毫克/公斤之劑量 (約相當於人類未結合藥物曝藥量的 5 倍) 的 apixaban，並不會導致母鼠或母鼠在分娩期間因出血而死亡。不過，在 ≥25 毫克/公斤 (相當於人類曝藥量的 ≥1.1 倍) 的 apixaban 劑量下，母體出血的發生率有升高的現象，主要都是發生於懷孕期間。

8.2 授乳母親

目前尚不清楚 apixaban 或其代謝物是否會分泌進入人類的乳汁。Apixaban 會分泌進入大鼠的乳汁 (母體劑量的 12%)。

應考慮藥物對母親的重要性，然後指示婦女病人停止餵哺母乳或停止使用 ELIQUIS 治療。

8.4 兒童之使用

用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在所有參與臨床研究 ARISTOTLE 及 AVERROES 的受試者中，有 >69% 為 65 歲(含)以上，並有 >31% 為 75 歲(含)以上。在 AMPLIFY 及 AMPLIFY-EXT 臨床研究中，有 >32% 的受試者為 65 歲(含)以上，並有 >13% 為 75 歲(含)以上。在 ADVANCE-1、ADVANCE-2 及 ADVANCE-3 臨床試驗中，60% 的受試者為 65 歲(含)以上，而 16% 的受試者為 75 歲(含)以上。在 AMPLIFY 及 AMPLIFY-EXT 臨床試驗中，>32% 的受試者為 65 歲(含)以上，>13% 的受試者為 75 歲(含)以上。比較不同年齡組的受試者時，並未觀察到安全性或治療效果有臨床顯著的差異。

8.6.5 腎臟損害腎功能不全

降低非瓣膜性心房動脈病人中風及全身性栓塞的風險

具有以下至少兩項特徵之病人的建議劑量為 2.5 mg，每日兩次 [參見用法用量(2.1)]：

- 年齡大於或等於 80 歲
- 體重小於或等於 60 公斤
- 血清肌酸酐大於或等於 1.5 mg/dL

接受透析治療的末期腎臟病人

使用 ELIQUIS 進行的臨床療效和安全性試驗並未納入接受透析治療的末期腎臟病人 (ESRD)。對於維持間歇性血液透析的 ESRD 病人，以平常建議劑量 [參見用法用量(2.1)] 使用 ELIQUIS 將導致 apixaban 的濃度和藥效活性與 ARISTOTLE 試驗中觀察到

16

的相似[參見臨床藥理學(12.3)]，目前尚不清楚這些濃度是否會導致接受透析治療的 ESRD 病人如 ARISTOTLE 中所見，具有相似的中風降低和出血風險現象。

DVT 和 PE 的治療，以及 DVT 和 PE 復發風險的降低

對於腎臟損傷功能不全的病人，包括接受透析的 ESRD 病人，不建議調整劑量[參見用法用量(2.1)]。使用 ELIQUIS 進行的臨床療效和安全性試驗並未納入接受透析治療的 ESRD 病人或肌酐清除率 <15 毫升/分鐘的病人。因此，劑量建議以維持透析治療的 ESRD 病人的藥物動力學和藥效學(抗 FXa 活性)資料為主[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.7.6 肝臟損傷肝功能不全

輕度肝臟損傷功能不全(Child-Pugh A 級)病人無需調整劑量。由於中度肝臟損傷功能不全(Child-Pugh B 級)病人可能有內生性凝血異常，且這些病人使用 ELIQUIS 的臨床經驗有限，因此無法提供劑量建議[參見臨床藥理學(12.2)]。

不建議對具有嚴重肝臟損傷功能不全(Child-Pugh C 級)的病人使用 ELIQUIS[參見臨床藥理學(12.2)]。

10 過量

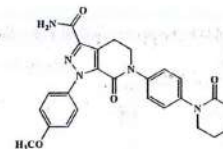
目前並無 ELIQUIS 的解毒劑。ELIQUIS 使用過量會升高發生出血的風險[參見警語及注意事項(5.2)]。

在對照性臨床試驗中，曾對健康受試者連續 3 至 7 天口服予劑量高達每日 50 毫克的 apixaban (連續 7 天每天投予兩次 25 毫克或連續 3 天每天投予一次 50 毫克)，結果並未造成任何具臨床關聯性的不良影響。

對健康受試者於服用一劑 20 毫克 apixaban 2 及 6 小時後投予活性炭，分別會使 apixaban 的平均 AUC 降低 50% 及 27%。因此，在過量使用或意外服用 apixaban 時的處理中，投予活性炭可能會有幫助。

11 藥品描述

ELIQUIS (apixaban) 是一種凝血因子 Xa (FXa) 抑制劑，其有效成分 apixaban 化學名為 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide。分子式為 $C_{23}H_{26}N_4O_4$ ，分子量為 459.5。Apixaban 的結構式如下：



Apixaban 為白色至淡黃色的粉末。在生理 pH 值(1.2-6.8)下，apixaban 並不會解離；其在生理 pH 值範圍內的水溶性為 ~0.04 毫克/毫升。

ELIQUIS 膜衣錠為口服用錠劑，每錠含有 2.5 毫克或 5 毫克 apixaban，並含有下列非活性成分：無水乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、十二烷基硫酸鈉、以及硬脂酸鎂。膜衣含有單水乳糖、羧甲基纖維素、二氧化鈦、三乙酸甘油酯、以及黃色氧化鐵(2.5 毫克錠劑)或紅色氧化鐵(5 毫克錠劑)。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

Apixaban 是一種 FXa 的選擇性抑制劑，它並不借助抗凝血酶 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，以及凝血酶原酶的活性。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。

12.2 藥效學

由於具有 FXa 抑制作用，apixaban 會延長凝血試驗的結果，如凝血酶原時間(PT)、INR 與活化部份凝血酶時間(aPTT)。不過，在預期的治療劑量下，在這些凝血試驗中所觀察到的變化都很小，且常呈現高度的不一致性，因此並無法用於監測 apixaban 的抗凝血作用。

在 apixaban 的發展計劃期間，曾使用 Rotachrom® 肝素呈色分析法來評估 apixaban 對人類 FXa 活性的影響。結果發現，在測試的劑量範圍內，抗 FXa 活性有隨劑量而升高的現象，且在健康受試者與 AF 病人中的表現大致相同。

這項試驗並不建議用於評估 apixaban 的抗凝血作用。

PCC 對 ELIQUIS 藥效學之影響

對於已接受 ELIQUIS 的病人，未有使用 4 因子 PCC 產品逆轉出血的臨床經驗。

17

4 因子 PCC 對於 apixaban 藥效學的影響曾在健康受試者進行研究，在使用 apixaban 且劑量達穩定狀態之後，開始 30 分鐘 PCC 輸注的 4 小時(與安慰劑比較則是 45 小時)之後，內源性凝血酶潛力(ETP)回到使用 apixaban 之前的水準。平均 ETP 水準持續增加，在開始 PCC 之後的 21 小時超過 apixaban 治療之前的水準且達到最大值(比使用 apixaban 治療之前的水準超過 34%-51%)，且在試驗結束時(開始 PCC 的 69 小時之後)持續增加(21%-27%增加)。這種 ETP 增加的臨床相關性未知。

藥效學藥物交互作用研究

曾與 aspirin、clopidogrel、aspirin 加 clopidogrel、prasugrel、enoxaparin、以及 naproxen 進行過藥效學藥物交互作用研究，在與 aspirin、clopidogrel 或 prasugrel 併用時並未發現任何藥效學交互作用[參見警語及注意事項(5.2)]，將 apixaban 與 enoxaparin 或 naproxen 併用時，抗 FXa 活性會升高 50% 至 60%。

特殊族群

肾功能不全：在各種不同程度的肾功能不全病人中，依 apixaban 曝藥量修正後的抗 FXa 活性都大致相當。

肝功能不全：在輕至中度肝功能不全的病人中，抗 FXa 活性的變化和健康受試者大致相同。不過，就中度肝功能不全的病人而言，目前尚未明確瞭解此程度之肝功能受損對凝血連鎖反應的影響，以及此影響與療效及出血反應間的關聯性。目前尚未針對重度肝功能不全的病人進行過相關的研究。

心臟電氣生理學

在最高達 50 毫克的劑量下，apixaban 對人類的 QTc 間期並無任何影響。

12.3 藥物動力學

Apixaban 表現出線性的藥物動力學，在 10 毫克的口服劑量內，曝藥量與劑量呈比例性增加。

吸收

在最高 10 毫克的 ELIQUIS 劑量下，apixaban 的絕對生體可用率約為 50%。食物並不會影響 apixaban 的生體可用率。在口服投予 ELIQUIS 後 3 至 4 小時便會達到 apixaban 的最高血中濃度(C_{max})，在 ≥25 毫克的劑量下，apixaban 的吸收會受到溶解度的限制，生體可用率也會因而下降。口服 10 毫克的 apixaban (以 2 顆 5 毫克錠劑壓碎的形式懸浮於 30 毫升的水中)，其曝藥量與口服兩顆完整的 5 毫克錠劑的曝藥量相似。口服 10 毫克 apixaban (以 2 顆 5 毫克錠劑壓碎與 30 公克蘋果泥混合的形式)，相較於使用 2 顆完整的 5 毫克錠劑，其 C_{max} 和 AUC 分別降低 20% 及 16%。5 毫克 ELIQUIS 錠劑壓碎溶於 60

19

毫升 DSW 中並經由鼻胃管投藥後，曝藥量與其他臨床試驗中服用單劑 5 毫克錠劑口服劑量的健康自願者相近。

分布

其在人體內的血漿蛋白結合率約為 87%，分佈體積(V_{ss})約為 21 升。

代謝

口服投予 apixaban 後約有 25% 的劑量會以代謝物的形式出現於尿液與糞便中。Apixaban 主要是透過 CYP3A4 的作用代謝，並有少部份會經由 CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及 2J2 的作用代謝。3-oxopiperidinyl 基團發生部位去甲基化反應與羥化反應乃是主要的生物轉化機制。

原形態的 apixaban 乃是人類血漿中的主要藥物相關成分；在循環中並無任何具有活性的代謝物。

排除

Apixaban 會經由尿液和糞便排出體外，其腎臟排除率約佔整體清除率的 27%。

Apixaban 會透過膽汁排除及直接經由腸道排除的方式由糞便排出體外。

Apixaban 的整體清除率約為 3.3 公升/小時，口服投藥後的表觀半衰期約為 12 小時。

Apixaban 是運輸蛋白的作用受質：P-gp 及乳脂抗藥蛋白(BCRP)。

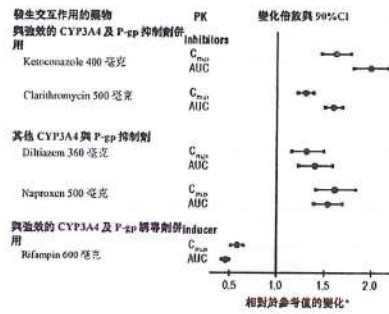
藥物交互作用研究

Apixaban 的體外研究顯示，在明顯高於治療曝藥量的濃度下，對 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5 或 CYP2C19 的活性並不會產生任何抑制作用，對 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4/5 的活性也不會產生誘導作用。因此，一般並不認為 apixaban 會改變透過這些酵素代謝之併用藥物的代謝清除率，Apixaban 並不是一種顯著的 P-gp 抑制劑。

併用藥物對 apixaban 之藥物動力學的影響如圖 2 所示[亦請參見警語及注意事項(5.2)與藥物交互作用(7)]。

20

圖 2：併用藥物對 Apixaban 之藥物動力學的影響



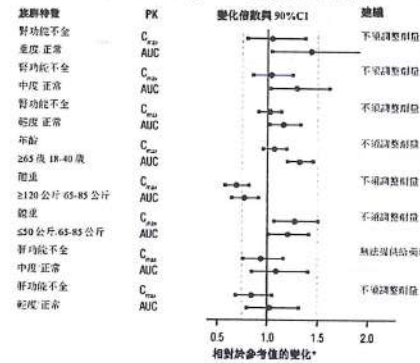
在針對健康受試者所進行的研究中，famotidine、atenolol、prasugrel 與 enoxaparin 都不會使 apixaban 的藥物動力學發生有意義的改變。

在針對健康受試者所進行的研究中，apixaban 並不會使 digoxin、naproxen、atenolol、prasugrel 或 acetylsalicylic acid 的藥物動力學發生有意義的改變。

特殊族群

腎功能不全程度、年齡、體重及肝功能不全程度對 apixaban 之藥物動力學的影響如圖 3 所示。

圖 3：特殊族群對 Apixaban 之藥物動力學的影響



* 垂直虛線係說明用以建立給藥建議的藥物動力學變化

性別：一項針對健康受試者比較男性和女性中之藥物動力學表現的研究顯示，並無任何有意義的差異。

人種：各項針對健康受試者所進行之藥物動力學研究的結果顯示，在白人/高加索人、亞洲人與黑人/非裔美國人受試者之間，apixaban 的藥物動力學皆無任何差異，並不須依隨人種/種族來調整劑量。

在末期腎病(ESRD)受試者中的血液透析：ESRD 受試者在完成 4 小時血液透析療程之後(透析後)立即使用單劑 5 毫克的全身性 apixaban 曝藥量，相較於腎功能正常的受試者增加了 36%，以 500 毫升/分鐘的透析液流量及介於 350 至 500 毫升/分鐘的血液流速進行的 4 小時透析療程的 2 小時前投予 apixaban，相較於腎功能正常者，其全身性 apixaban 曝藥量高出 17%，Apixaban 的透析清除率約為 18 毫升/分鐘，與無透析比較時，其全身性 apixaban 曝藥量在有透析時降低 14%。

健康對照組、及在透析與無透析期間 ESRD 受試者的蛋白質結合率相近(92%-94%)。

13. 非臨床毒理學

13.1 致毒性、致突變性、生育力損害

致毒性：對小鼠和大鼠投藥長達 2 年的結果顯示，apixaban 並不具致毒性，公小鼠和母小鼠在最高試驗劑量(1500 與 3000 毫克/公斤/日)下所達到的未結合 apixaban 全身曝藥量(AUCs)分別為人類在 MRHD 劑量(10 毫克/日)下所達到的未結合藥物曝藥量的 9 倍與 20 倍。公大鼠和母大鼠在最高試驗劑量(600 毫克/公斤/日)下所達到的未結合 apixaban 全身曝藥量分別為人類曝藥量的 2 倍與 4 倍。

致突變性：Apixaban 在細菌回突變(Ames)分析中並未出現致突變性，在體外中國倉鼠卵巢細胞試驗、以大鼠周邊血液淋巴球所進行的 1 個月活體/體外細胞遺傳學研究、或活體大鼠微核研究中也未出現染色體誘變性。

生育力損害：在最高 600 毫克/公斤/日的劑量下，apixaban 對公大鼠或母大鼠的生育力皆無任何影響；公大鼠和母大鼠在此劑量下所達到的曝藥量分別為人類曝藥量的 3 倍和 4 倍。

對母大鼠於著床後至哺乳期末期間投予劑量最高達 1000 毫克/公斤/日之 apixaban 的結果顯示，在最高達 1000 毫克/公斤/日的劑量下，對仔鼠(F1 代)並不會造成任何不良影響；此劑量所達到的曝藥量為人類曝藥量的 5 倍，在 1000 毫克/公斤/日的劑量下，對母仔鼠(F1 代)的不良影響僅限於交配與生育力指數降低。

14. 臨床研究

14.1 在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風與全身性栓塞

ARISTOTLE

ELIQUIS 之療效與安全性的證據係源自 ARISTOTLE 研究，這是一項針對非瓣膜性 AF 病人所進行的跨國雙盲研究，旨在比較 ELIQUIS 與 warfarin 對發生中風及非中風神經系統(CNS)全身性栓塞之風險的影響。在 ARISTOTLE 研究中，病人於隨機分組後分別接受 ELIQUIS 5 毫克每日口服兩次(伴有至少 2 種下列特性的受試者則是使用 2.5 毫克每日兩次的劑量：年齡大於或等於 80 歲、體重低於或等於 60 公斤或血清肌酐濃度高於或等於 1.5 mg/dL)或 warfarin (目標 INR 範圍為 2.0-3.0)的治療，病人必須另外併有一項(含)以上的下列中風危險因子：

- 先前曾發生中風或暫時性腦缺血發作(TIA)
- 先前曾發生全身性栓塞
- 年齡大於或等於 75 歲
- 須治療的動脈性高血壓

- 糖尿病
- 紐約心臟協會分級大於或等於第 2 級的心臟衰竭
- 左心室射血分率小於或等於 40%

ARISTOTLE 研究的主要目標為確認 ELIQUIS 5 毫克每日兩次(或 2.5 毫克每日兩次)是否可有效降低發生中風(缺血性或出血性)與全身性栓塞的風險(不劣於 warfarin)。另外也評估了 ELIQUIS 在主要指標(中風與全身性栓塞的發生率)、重大出血及任何導致死亡方面的表現是否優於 warfarin。

共有 18,201 位病人於隨機分組後接受研究藥物的治療以及 89 週(中位數)的追蹤。有 43% 的病人「未使用」維生素 K (VKA)，其定義為進入研究前使用 warfarin 或其他 VKA 治療的時間 ≤ 連續 30 天。平均年齡為 69 歲。平均 CHADS₂ 分數(一種用以評估中風風險的 0 至 6 分量表，評分越高表示風險越大)為 2.1。受試族群有 65% 為男性、83% 為高加索人、14% 為亞洲人、並有 1% 為黑人。有 19% 的病人有中風、TIA 或非 CNS 全身性栓塞的病史，這項研究中之病人的合併疾病包括高血壓(88%)、糖尿病(25%)、充血性心臟衰竭(或左心室射血分率 ≤ 40%) (35%)、以及先前曾發生心肌梗塞(14%)。在 ARISTOTLE 研究期間使用 warfarin 治療的病人中，維持在治療範圍(INR 2.0-3.0)內的平均時間比率為 62%。

ELIQUIS 在降低發生中風與全身性栓塞之風險這項主要療效指標方面的表現優於 warfarin (表 7 與圖 4)。相對於 warfarin 的優越性主要可歸因於出血性中風及有出血性轉化現象之缺血性中風的發生率較 warfarin 組低，在這兩個藥物治療組中，單純缺血性中風的發生率大致相同。

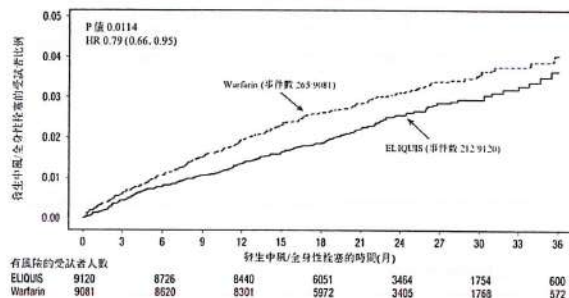
ELIQUIS 組發生重大出血的病例也明顯較 warfarin 組少[參見不良反應(6.1)]。

表 7：ARISTOTLE 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的主要療效相關結果(意圖治療分析)

	ELIQUIS N=9120 n (%)	Warfarin N=9081 n (%)	風險比率 (95% CI)	P 值
中風或全身性栓塞	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.01
中風	199 (1.19)	250 (1.51)	0.79 (0.65, 0.95)	
出血性現象的缺血性中風	140 (0.83)	136 (0.82)	1.02 (0.81, 1.29)	
有出血性轉化現象的缺血性中風	12 (0.07)	20 (0.12)	0.60 (0.29, 1.23)	
出血性中風	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
不明	14 (0.08)	21 (0.13)	0.65 (0.33, 1.29)	
全身性栓塞	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

主要療效係以首次發生事件的時間為依據按每位受試者僅計算一次。子項目的計數則是包含發生任何事件(不一定是首次發生)的受試者。

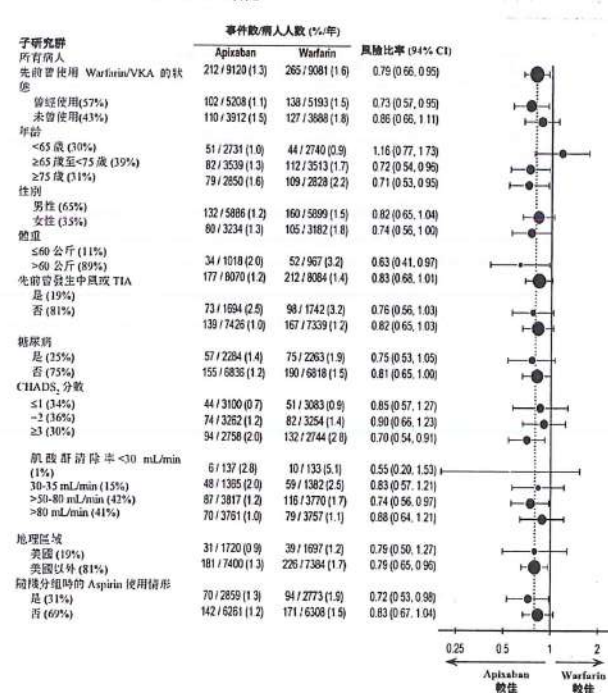
圖 4: ARISTOTLE 研究中首次發生中風或全身性栓塞之時間的 Kaplan-Meier 曲線圖(意圖治療族群)



所有原因之死亡的評估係採用連續評估法，此法可以評估初期指標(中風加全身性栓塞與重大出血)方面之效果獲得證實後的優越性。和使用 warfarin 治療相比較，使用 ELIQUIS 治療時的所有原因死亡率明顯較低($p=0.046$)，這主要是因為心血管相關死亡率(尤其是中風相關死亡率)降低的緣故。各個治療組中的非血管相關死亡率大致相同。

在 ARISTOTLE 研究的大部份主要子研究群中，主要療效指標方面的結果大致都相同(圖 5)，這些子群體包括依體重、CHADS₂ 分數(一種用以預測 AF 病人之中風風險的 0 至 6 分量表，評分越高表示風險越大)、先前曾使用 warfarin 之狀態、腎功能受損程度、地理區域及隨機分組時之 aspirin 使用情形。

圖 5: 依基礎特性進行分析的中風與全身性栓塞風險比率 - ARISTOTLE 研究



註：上述圖表敘述在不同子群體中的作用。若非此分組方式，則上述所有皆為基礎特徵且全部皆已事先定義。此處所顯示的 95% 信賴區間界限未考慮所作比較次數，亦未反映在校正所有其他因子之後的特定因子的作用。族群間之明顯的異質性或不經過度解釋。

25

26

ARISTOTLE 研究結束時，完成研究的 warfarin 治療組病人通常仍持續使用 VKA，而未中斷抗凝血治療。完成研究的 ELIQUIS 治療組病人則通常會併用 ELIQUIS 與 VKA 2 天，然後轉換為 VKA 治療，因此部分病人在停用 ELIQUIS 後達到穩定且具療效的 INR 前，抗凝血效果可能不足。研究結束後 30 天內，ELIQUIS 組的 6791 位病人中發生了 21 件(0.3%)中風或全身性栓塞事件，相較之下 warfarin 組的 6569 位病人中僅發生 5 件(0.1%) [參見不良反應(2.4)]。

AYERROES

在 AYERROES 研究中，被認定不適合使用 warfarin 治療的非瓣膜性心房纖維顫動病人於隨機分組後分別接受 ELIQUIS 5 毫克每日口服兩次(有部份特定病人使用 2.5 毫克每日兩次的劑量)或 aspirin 81 至 324 毫克每日一次的治療。這項研究的主要目標為確認 ELIQUIS 在預防中風或全身性栓塞之綜合結果方面的表現是否優於 aspirin。鑒於預設期中分析的結果顯示，在 ELIQUIS 組中，中風與全身性栓塞的發生率有明顯降低的現象，而 aspirin 組中的重大出血發生率則有略為升高的現象，因此，AYERROES 研究便提早停止了(表 8) [參見不良反應(6.1)]。

表 8: AYERROES 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的主要療效相關結果

	ELIQUIS N=2807 n (%)	Aspirin N=2791 n (%)	風險比率 (95% CI)	P 值
中風或全身性栓塞	51 (1.8%)	113 (4.1%)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
中風				
缺血性中風或未知	43 (1.5%)	97 (3.5%)	0.44 (0.31, 0.63)	-
出血性中風	6 (0.2%)	9 (0.3%)	0.67 (0.24, 1.88)	-
全身性栓塞	2 (0.07%)	13 (0.5%)	0.15 (0.03, 0.68)	-
心房栓塞	24 (0.8%)	28 (1.0%)	0.86 (0.50, 1.48)	-
所有原因之死亡	111 (3.9%)	140 (5.0%)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068
血管相關死亡	84 (3.0%)	96 (3.4%)	0.87 (0.65, 1.17)	-

14.2 治療深靜脈血栓與肺栓塞以及預防深靜脈血栓與肺栓塞的復發

ELIQUIS 治療深靜脈血栓與肺栓塞的療效與安全性，以及以抗凝血劑治療深靜脈血栓及/或肺栓塞 6 至 12 個月後，深靜脈血栓與肺栓塞復發的風險降低的資料來自 AMPLIFY 和 AMPLIFY-EXT 研究。兩項試驗均為針對症狀性近端深靜脈血栓及/或症狀性肺栓塞病人的隨機分配、平行分組的雙盲試驗。所有主要安全性與療效指標均由獨立委員會在盲性狀態下判決。

AMPLIFY

AMPLIFY 的主要目的是要判定 ELIQUIS 就復發性靜脈血栓性事件(VTE)或 VTE 相關死亡發生率而言是否不劣於 enoxaparin/warfarin。客觀證實患有症狀性深靜脈血栓及/或肺栓塞的病人經隨機分配接受 ELIQUIS 每日兩次每次口服 10 毫克治療 7 天，之後則為 ELIQUIS 每日兩次每次口服 5 毫克治療 6 個月，或接受 enoxaparin 每日兩次皮下注射 1 毫克/公斤至少 5 天(直到 INR ≥2)隨後口服 warfarin 治療 6 個月(目標 INR 範圍 2.0-3.0)。需要接受血栓切除術、置入靜脈濾器或使用纖維蛋白溶解劑的病人，以及肌酸酐清除率 <25 mL/min、有顯著肝臟疾病、現存心臟瓣膜或心房纖維顫動，或持續出血的病人則排除於 AMPLIFY 研究之外。不論病人先前是否接受抗凝血劑注射(加入前 48 小時內)均可加入本研究。

共 5244 位病人之療效可評估，ELIQUIS 組病人接受平均 154 天的追蹤，enoxaparin/warfarin 組病人則接受平均 152 天的追蹤。平均年齡為 57 歲，AMPLIFY 研究族群有 59% 為男性、83% 為高加索人、8% 為亞洲人及 4% 為黑人。隨機分配接受 warfarin 治療的病人中，落在療效範圍中(INR 2.0-3.0)的平均時間百分比為 60.9%。

約 90% 納入 AMPLIFY 的病人在基線期的深靜脈血栓或肺栓塞為自發性(unprovoked)。其餘 10% 罹患誘發性深靜脈血栓或肺栓塞的病人需要具有額外持續風險因子以接受隨機分配，包括先前曾有深靜脈血栓或肺栓塞發作、臥床、癌症病史、活躍性癌症及已知屬於血栓基因型。

在 AMPLIFY 研究中，針對主要指標(6 個月治療期間的症狀性 VTE 復發[非致命性深靜脈血栓或非致命性肺栓塞]或靜脈血栓性事件相關死亡)，證實 ELIQUIS 不劣於 enoxaparin/warfarin (表 9)。

表 9: AMPLIFY 研究中的療效結果

	ELIQUIS N=2699 n	Enoxaparin/Warfarin N=2635 n	相對風險 (95% CI)
VTE 或 VTE 相關死亡*	59 (2.2%)	71 (2.7%)	0.84 (0.60, 1.18)
DVT†	22 (0.8%)	35 (1.3%)	
PE†	27 (1.0%)	25 (0.9%)	
VTE 相關死亡†	12 (0.4%)	16 (0.6%)	
VTE 或所有原因死亡	84 (3.2%)	104 (4.0%)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE 或 CV 相關死亡	61 (2.3%)	77 (2.9%)	0.80 (0.57, 1.11)

* 不劣於 enoxaparin/warfarin (P 值 < 0.0001)。

† 同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項層層不同指標的事件。

27

28

在 AMPLIFY 研究中，病人根據肺栓塞(不論是否合併深靜脈血栓)或者深靜脈血栓(未合併肺栓塞)的指標事件被分層。在這兩個子群組，初始靜脈血栓治療的療效一致。

AMPLIFY-EXT

以抗凝劑治療深靜脈血栓及/或肺栓塞 6 至 12 個月且無復發事件的病人，經隨機分配接受 ELIQUIS 每日兩次每次口服 2.5 毫克、ELIQUIS 每日兩次每次口服 5 毫克或安慰劑治療 12 個月。約 1/3 的病人在納入 AMPLIFY-EXT 研究前曾參與 AMPLIFY 研究。

共 2482 位病人經隨機分配接受試驗治療，ELIQUIS 組的平均追蹤期約為 330 天，安慰劑組為 312 天。AMPLIFY-EXT 研究中的平均年齡為 57 歲，試驗族群有 57% 為男性、85% 為高加索人、5% 為亞洲人及 3% 為黑人。

AMPLIFY-EXT 研究納入自罹患基線期即具有自發性深靜脈血栓或肺栓塞(約 92%)，或罹患誘發性基線期事件及一項額外的復發風險因子(約 8%)。但是曾出現多次自發性深靜脈血栓或肺栓塞發作的病人被排除在 AMPLIFY-EXT 研究之外。

在 AMPLIFY-EXT 研究中，針對症狀性、復發性靜脈血栓栓塞(非致命性深靜脈血栓或非致命性肺栓塞)或所有死因死亡之主要指標，2 個 ELIQUIS 劑量組均優於安慰劑組(表 10)。

表 10: AMPLIFY-EXT 研究中的療效結果

	ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次 N=840	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次 N=813	安慰劑 N=829	相對風險(95% CI)	
	n (%)			ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次與安慰劑 相較	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次與安慰劑 相較
VTE 復發或所有死因死亡	32 (3.8)	34 (4.2)	96 (11.6)	0.33 (0.22, 0.48) p<0.0001	0.36 (0.25, 0.53) p<0.0001
DVT*	19 (2.3)	28 (3.4)	72 (8.7)		
PE*	23 (2.7)	25 (3.1)	37 (4.5)		
所有死因死亡	22 (2.6)	25 (3.1)	33 (4.0)		

* 發生 1 個以上事件的病人會被計入多列中。

16. 包裝/儲存與處理

包裝

4-1000 粒 PVC/PVDC 鋁箔盒裝

ELIQUIS (apixaban)錠劑的現有劑型如下表所列。

錠劑劑量	錠劑顏色/形狀	錠劑標註
2.5 毫克	黃色，雙凸圓形	一面刻有「893」，另一面刻有「2½」
5 毫克	粉紅色，雙凸橢圓形	一面刻有「894」，另一面刻有「5」

儲存與處理

儲存於 30°C 以下。

17. 病人諮詢須知

請囑咐病人注意下列事項：

- 不可在未先和醫師討論的情況下自行停用 ELIQUIS。
- 流血的情形可能要經過比平常久的時間才會停止，而且在使用 ELIQUIS 治療期間可能較容易發生瘀傷或出血的現象。請告知病人辨識出血或低血容症狀的方法，以及在出現任何異常出血現象時立即向醫師通報的必要性。

- 在安排任何手術、醫療處置或牙科處置之前，以及開始使用任何新的藥物之前，告訴醫師與牙醫師他們正在使用 ELIQUIS 及/或其他已知會影響出血的藥物(包括非處方藥，如 aspirin 或 NSAIDs)。
- 如果病人接受椎管内麻醉或脊椎穿刺，請告知病人注意脊椎或硬脊膜外血腫的徵象與症狀[參見警語及注意事項 (5.3)]。如有任何上述症狀發生，請建議病人尋求緊急醫療照護。
- 如果他們在使用 ELIQUIS 治療期間懷孕或計劃懷孕，或是正在哺乳母乳或想要哺乳母乳，告知他們的醫師[參見特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。
- 如果病人無法吞嚥，或需要鼻胃管，要如何服用 ELIQUIS [參見劑量與用法 (2.6)]。
- 漏服藥物時的處置方式[參見劑量與用法(2.2)]。

版本: USPI 201911-321201906-23-1 (MOH 20200319)

製造廠: Pfizer Ireland Pharmaceuticals/Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company
地址: Little Connell, Newbridge, Co., Kildare, Ireland/State Road #3, Km77.5 Humacao, Puerto Rico 00794
包裝廠: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH/Bristol-Myers Squibb S.R.L.
地址: Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, D- 79090, Freiburg, Germany/Localita Fontana del Censo, 03042-Anagni(FR), Italy
藥商: 輝瑞大藥廠股份有限公司
地址: 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

艾必克凝® 膜衣錠 2.5 毫克、5 毫克

Elquis® Film-Coated Tablet 2.5 mg, 5 mg

2.5 mg 衛部衛特字第 026134 號

5 mg 衛部衛特字第 026133 號

本藥須由醫師處方使用

警語：(A) 提早停用 ELIQUIS 會升高發生血栓事件的風險

(B) 脊椎/硬膜外血腫

(A) 提早停用 ELIQUIS 會升高發生血栓事件的風險

提早停用任何口服抗凝劑，包括 ELIQUIS 在內，會提高血栓事件發生的風險。如果因病理性出血或療程完成以外的原因而停止使用 ELIQUIS 進行抗凝治療時，則考慮使用另一種抗凝劑[參見劑量與用法(2.4)、警語及注意事項(5.1) 與臨床研究(14.1)]。

(B) 脊椎/硬膜外血腫

當施行椎管内麻醉(脊椎/硬膜外麻醉)或脊椎穿刺程序時，接受 ELIQUIS 治療的病人有發生硬膜外或脊椎血腫的風險，血腫可能導致長期或永久性癱瘓。在安排病人接受脊椎處置時應考慮此風險。可能增加硬膜外或脊椎血腫的風險包括：

- 使用置入型硬膜外導管
- 併用影響止血作用的其他藥物(例如非類固醇抗炎藥[NSAID]、血小板抑制劑、其他抗凝劑)
- 有創傷或反覆給予脊椎/硬膜外穿刺者
- 有脊椎畸形或脊椎手術病史
- 目前未知椎管内處置與 ELIQUIS 給予的最佳時間間隔。

[參見警語及注意事項(5.3)]。

密集監測病人是否出現神經損傷的徵兆和症狀。若發覺神經受損，必須給予緊急治療。

[參見警語及注意事項(5.3)]。

對於接受抗凝治療或即將接受抗凝治療的病人，接受椎管内介入治療前應考量效益及風險[參見警語及注意事項(5.3)]。

1 適應症與用途

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≥ 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。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風與全身性栓塞

對大部份的病人而言，ELIQUIS 的建議劑量為每日兩次每次口服 5 毫克。

對併有至少兩種下列特性的病人，ELIQUIS 的建議劑量為 2.5 毫克每日兩次：

- 年齡大於或等於 80 歲
- 體重低於或等於 60 公斤
- 血清肌酐濃度高於或等於 1.5 mg/dL

治療深靜脈血栓與肺栓塞

ELIQUIS 的建議劑量為每日兩次每次口服 10 毫克治療最初的 7 天，7 天之後的建議劑量則為每日兩次每次口服 5 毫克。

預防深靜脈血栓與肺栓塞復發

經過至少 6 個月的深靜脈血栓或肺栓塞治療後，ELIQUIS 的建議劑量為每日兩次每次口服 2.5 毫克[參見臨床試驗(14.2)]。

2.2 漏服劑量

如果未在排定的時間服用一劑 ELIQUIS，應儘快於同一天服用該劑藥物，然後繼續每天服兩次。不可以一次服用兩倍劑量的方式來彌補漏服的劑量。

2.3 因手術及其他介入治療而暫時停藥

在進行有中度或高度出血風險(難以承受的出血現象或臨床重大出血)的選擇性手術或侵入性治療之前，應停用 ELIQUIS 至少 48 小時。在進行有低度出血風險或治療部位出

血不具危險性且容易控制的選擇性手術或侵入性治療之前，應停用 ELIQUIS 至少 24 小時。應於手術或其他外科程序後，在適當止血後立即重新開始 ELIQUIS 治療。

2.4 ELIQUIS 與其他藥物間的轉換

從 warfarin 轉換成 ELIQUIS：應停止使用 warfarin，當國際標準凝血時間比(INR)低於 2 時，開始使用 ELIQUIS。

從 ELIQUIS 轉換成 warfarin：ELIQUIS 會影響 INR，因此，轉換至 warfarin 期間的初始 INR 檢測值可能無法用於判定適當的 warfarin 劑量。有一個方法是於原本要服用下一劑 ELIQUIS 的時間停用 ELIQUIS，並開始同時投予一種注射用抗凝劑與 warfarin，當 INR 達到可接受的範圍時，再停用注射用的抗凝劑。在治療深靜脈血栓與肺栓塞的試驗中，ELIQUIS 轉換成 warfarin 的方式為：在開始 warfarin 治療的至少前兩天，應同時服用 ELIQUIS，兩天後測量 INR，在 INR ≥ 2 之後停止服用 ELIQUIS。

從 ELIQUIS 轉換至 warfarin 以外的抗凝劑(口服或注射)：於原本要照常服用下一劑 ELIQUIS 的時間停用 ELIQUIS，並開始使用 warfarin 以外的新抗凝劑。

從 warfarin (口服或注射)以外的抗凝劑轉換至 ELIQUIS：於原本要照常服用下一劑 warfarin 以外抗凝劑的時間停用 warfarin 以外的抗凝劑，並開始使用 ELIQUIS。

2.5 與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用

對於接受 ELIQUIS 5 毫克或 10 毫克每日兩次治療的病人，當 ELIQUIS 與 P 糖蛋白(P-gp)及強效的細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制劑併用(如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir)時，將劑量減少 50% [參見臨床藥理學(12.3)]。

對已在接受 2.5 毫克每日兩次之劑量的病人，應避免將 ELIQUIS 與 P-gp 及強效的 CYP3A4 抑制劑併用[參見藥物交互作用(7.1)]。

2.6 投藥選擇

對於無法吞服整顆錠劑的病人，可將 5 毫克及 2.5 毫克的 ELIQUIS 錠劑壓碎懸浮於水中、5% 的等張葡萄糖溶液(D5W)中、或蘋果汁中，或與蘋果醬混合，然後立即以口服方式使用[參見臨床藥理學(12.3)]。此外，可將 ELIQUIS 錠劑壓碎懸浮於 60mL 水中或 5% 的等張葡萄糖溶液(D5W)中，然後立即經由鼻胃管(NGT)投予[參見臨床藥理學(12.3)]。

壓碎的 ELIQUIS 錠劑在水中、等張葡萄糖溶液(D5W)中、蘋果汁中、以及蘋果醬中可維持穩定最多 4 個小時。

2.7 肝功能不全

ELIQUIS 禁用於有凝血異常及臨床相關出血風險的肝病病人[參見禁忌(4)]。

此藥不建議用於重度肝功能不全的病人。

對於輕度或中度肝功能不全(Child Pugh A 或 B 級)病人，應謹慎使用。對輕度或中度肝功能不全的病人，並不須調整劑量。

臨床試驗中排除了肝膽酵素上升(丙胺酸轉胺酶[ALT]/天門冬胺酸轉胺酶[AST] > 2 倍正常值上限[ULN])或總膽紅素 ≥ 1.5 倍 ULN 的病人，因此在上述族群中，ELIQUIS 應謹慎使用。開始使用 ELIQUIS 前，應先進行肝功能檢測。

2.8 腎功能不全

對輕度或中度腎功能不全的病人，並不須調整劑量。

對於重度腎功能不全(肌酐清除率 15-29 毫升/分鐘)的病人，可適用下列建議：

- 治療深靜脈血栓與肺栓塞以及預防深靜脈血栓與肺栓塞的復發(VTE)時，apixaban 應謹慎使用；

- 在非瓣膜性心房纖維顫動(NVAF)病人中預防中風與全身性栓塞時，應調降病人的 apixaban 劑量為 2.5 毫克每日兩次。

血清肌酐 ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L) 的病人若同時併有年齡 ≥ 80 歲或體重 ≤ 60 公斤，亦應調降 apixaban 劑量為 2.5 毫克每日兩次。

在肌酐清除率 < 15 毫升/分鐘或正在接受透析治療的病人中，目前並無臨床使用經驗，因此不建議使用 apixaban。

3 劑型與劑量規格

- 2.5 毫克，黃色的圓形雙凸膜衣錠，一面印有「893」字樣，另一面印有「2½」字樣。
- 5 毫克，粉紅色的橢圓形雙凸膜衣錠，一面印有「894」字樣，另一面印有「5」字樣。

4 禁忌

ELIQUIS 禁用於有下列問題的病人：

- 有活動性病理性出血現象[參見警語及注意事項(5.2)與不良反應(6.1)]

- 對 ELIQUIS 會產生嚴重過敏反應(如過敏性反應, anaphylatic reactions) [參見不良反應(6.1)]
- 併有凝血異常及臨床相關出血風險的肝病 [參見肝功能不全(2.7)]。

5 警語及注意事項

5.1 提早停用後，發生血栓事件的風險升高

在未施以適當替代抗凝血治療的情況下，提早停用任何口服抗凝血劑，包括 ELIQUIS 在內，會升高發生血栓事件的風險。在針對心房纖維顫動病人所進行的臨床試驗中，曾於使用 ELIQUIS 轉換成使用 warfarin 期間觀察到中風發生率升高的現象。如果因病理性的出血或癰瘡完成以外的原因而停用 ELIQUIS 時，應考慮使用另一種抗凝血劑來取代 [參見劑量與用法(2.4)與臨床研究(14.1)]。

5.2 出血

ELIQUIS 會升高出血風險，並可能引發嚴重甚至可能致命的出血 [參見劑量與用法(2.1)及不良反應(6.1)]。

和會影響止血作用的藥物併用會升高發生出血的風險。這些藥物包括 aspirin 與其他抗血小板藥物、其他抗凝血劑、肝素、血栓溶解劑、選擇性血清素回收抑制劑、血清素正腎上腺素回收抑制劑，以及非類固醇抗炎藥(NSAIDs) [參見藥物交互作用(7.3)]。

告知病人血液流失的徵兆與症狀，並囑咐病人如果出現這些徵兆與症狀要立即通報或掛急診。病人若出現活動性病理性的出血現象，則停用 ELIQUIS。

抗凝血作用的逆轉

ELIQUIS 目前並無特定的解毒劑，也無已確立的方法可以逆轉服用 ELIQUIS 病人的出血。ELIQUIS 的藥效學作用在投予最後一劑之後，其作用預計會持續至少 24 小時，亦即大約兩個藥物半衰期。可考慮使用促凝血逆轉藥物(procoagulant reversal agents)，如凝血酶原複合濃縮物(prothrombin complex concentrate, PCC)、活化凝血酶原複合濃縮物(activated prothrombin complex concentrate)或基因重組凝血因子 VIIa (recombinant factor VIIa)，但這尚未經過臨床研究的評估 [參見臨床藥理學(12.2)]。使用 PCC 時，採用凝血檢測(PT、INR 或 aPTT)或抗因子 Xa(FXa) 活性監測 apixaban 的抗凝血作用並不實用也不建議。口服活性碳可降低 apixaban 的吸收量，從而降低 apixaban 的血中濃度 [參見透氣(10)]。

血液透析對 apixaban 曝藥量無顯著的影響 [參見臨床藥理學(12.3)]。Protamine sulfate 與維生素 K 被認為並不會影響 apixaban 的抗凝血作用。目前並無任何對正在接受 apixaban 治療之病人使用抗纖維蛋白溶解劑(tranexamic acid, aminocaproic acid)的經驗。目前無

5

對接受 apixaban 治療的病人使用全身性止血劑(desmopressin)的經驗，也不預期會是有效的逆轉劑。

5.3 脊椎/硬膜外麻醉或穿刺

當施行椎管内麻醉(脊椎/硬膜外麻醉)或脊椎/硬膜外穿刺，接受抗凝血劑治療以預防血栓併發症的病人有發生硬膜外或脊椎血腫的風險，而可能導致長期或永久性癱瘓。

術後使用置入型硬膜外導管或併用影響止血作用的藥物時，這些事件的風險可能會升高。置入型硬膜外或鞘內導管不應於投予最後一劑 ELIQUIS 後 24 小時內拆除。下一劑 ELIQUIS 不應於拆除導管後 5 小時內投予。創傷或重複硬膜外或脊椎穿刺亦可能會升高此風險。若發生創傷穿刺，請將 ELIQUIS 的投藥時間延後 48 小時。

頻繁監測病人是否出現神經損傷的徵兆和症狀(如腿部麻痺或無力、或腸道或膀胱功能異常)，若發覺神經受損，必須給予緊急診斷及治療。椎管內介入治療前，醫師應為接受抗凝血治療的病人或即將接受抗凝血治療以預防血栓的病人考量潛在的效益及風險。

5.4 裝有人工心臟瓣膜的病人

目前尚未對裝有人工心臟瓣膜的病人研究過 ELIQUIS 的安全性與療效。因此，ELIQUIS 不建議用於這類病人。

5.5 血液動力學上不穩定的病人，或需要溶栓治療或肺栓塞切除術的病人出現急性肺栓塞

不建議以 ELIQUIS 治療代替傳統未分段肝素(unfractionated heparin)，作為血液動力學上呈現不穩定性或可能需接受溶栓治療或肺栓塞切除術的肺栓塞病人的初始治療。

5.6 三重陽性抗磷脂綜合症病人的血栓形成風險增加

對於被診斷為三重陽性抗磷脂綜合症候群 (APS) 的病人，不建議使用包括 ELIQUIS 在內的直接口服抗凝血劑 (DOAC)。對於抗磷脂質症候群 (APS) 的病人，尤其具三重陽性 (對果糖抗凝血抗體、抗心磷脂體及抗 β₂ 糖蛋白 I 抗體呈陽性) 的病人，相較於維生素 K 拮抗劑療法，使用 DOAC 治療會增加血栓併發事件的發生率。

6 不良反應

下列臨床顯著不良反應在處方資訊中的其他部分有更詳盡的討論。

- 提早停用後，發生血栓事件的風險會升高 [參見警語及注意事項(5.1)]
- 出血 [參見警語及注意事項(5.2)]
- 脊椎/硬膜外麻醉或穿刺 [參見警語及注意事項(5.3)]

6

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件有極大的差異，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映實務中所觀察到的發生率。

在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風和全身性栓塞

曾在 ARISTOTLE 研究與 AVERROES 研究中評估過 ELIQUIS 的安全性 [參見臨床研究(14)]，其中有 11,284 位病人接受 ELIQUIS 5 毫克每日兩次的治療，並有 602 位病人接受 ELIQUIS 2.5 毫克每日兩次的治療。在這兩項研究中，有 9375 位病人使用 ELIQUIS 治療的時間 ≥ 12 個月，並有 3369 位病人的治療時間 ≥ 24 個月。在 ARISTOTLE 研究中，平均曝藥時間為 89 週 (>15,000 病人年數)。在 AVERROES 研究中，平均曝藥時間約為 59 週 (>3000 病人年數)。

在這兩項研究中，最常導致停止治療的原因皆為出血相關不良反應：在 ARISTOTLE 研究中，使用 ELIQUIS 及使用 warfarin 治療之病人中的發生率分別為 1.7% 與 2.5%。在 AVERROES 研究中，ELIQUIS 組與 aspirin 組中的發生率分別為 1.5% 與 1.3%。

ARISTOTLE 與 AVERROES 研究中之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的出血現象

在 ARISTOTLE 與 AVERROES 研究中，於治療期間發生重大出血的病人數及出血事件發生率(依年份統計，每 100 名病人中發生至少一次出血事件的比例)如表 1 及表 2 所示。

7

表 1: ARISTOTLE 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的出血事件*

	ELIQUIS N=9088 n (每 100 名病人/年)	Warfarin N=9052 n (每 100 名病人/年)	風險比率 (95% CI)*	P 值
重大出血†	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60, 0.80)	<0.0001
體內出血(ICH)‡	52 (0.33)	125 (0.82)	0.41 (0.30, 0.57)	-
出血性中風‡	38 (0.24)	74 (0.49)	0.51 (0.34, 0.75)	-
其他 ICH	15 (0.10)	51 (0.34)	0.29 (0.16, 0.51)	-
胃腸道(GI)出血§	128 (0.83)	141 (0.93)	0.89 (0.70, 1.14)	-
致命性出血**	10 (0.06)	37 (0.24)	0.27 (0.13, 0.53)	-
顱內出血	4 (0.03)	30 (0.20)	0.15 (0.05, 0.37)	-
非顱內出血	6 (0.04)	7 (0.05)	0.84 (0.28, 2.51)	-

*每一個子類別內的出血事件是以每個受試者計算為一次，但受試者可能會發生屬於不同指標的事件。出血事件將在治療期間或停止研究治療的 2 天內(治療期)計算。

†臨床明顯出血定義為伴有一種(含)以上之下列現象：血紅素降低 ≥ 2 g/dL，輸注 ≥ 單位(含)以上的濃縮紅血球；在重要部位出血：顱內、脊椎內、眼內、心包膜、腸胃內、肌肉內(併有腔室症候群)、腹股股或伴隨致命結果。

‡顱內出血包括腦內、腦室內、硬腦膜下與蛛網膜下腔出血。任何類型的出血性中風皆經判定為顱內重大出血並列入計算。

§根據安全性族群進行治療期分析，與敘述於第 14 節的 ITT 分析比較。

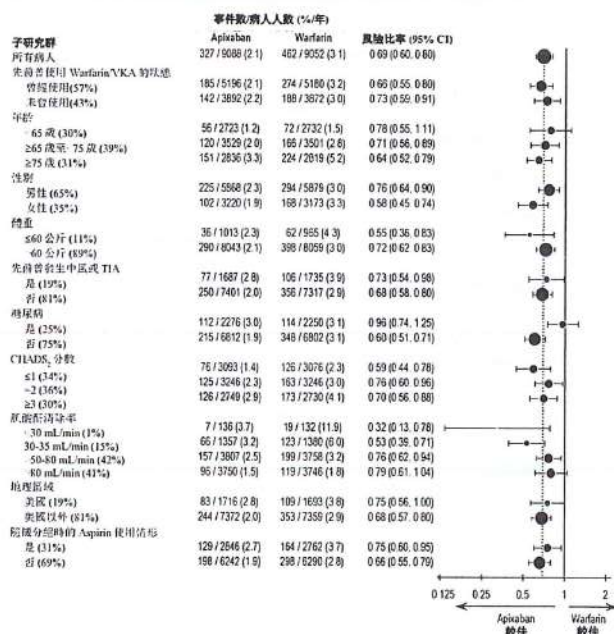
* GI 出血包括上胃腸道、下胃腸道及直腸出血。

**致命性出血是一種在治療期間判定主因顱內出血或非顱內出血而死亡的事件。

在 ARISTOTLE 研究的大部份主要研究群中，重大出血方面的結果大致都相同(圖 1)。這些子研究群包括依年齡、體重、CHADS₂ 分數(一種用以評估中風風險的 0 至 6 分量表，評分越高表示風險越大)、先前曾使用 warfarin 之狀態、地理區域、及隨機分組時之 aspirin 使用情形。使用 apixaban 治療併有糖尿病之受試者中的出血發生率(3.0%/年)要高於未併有糖尿病的受試者(1.9%/年)。

8

圖 1： 依基礎特性進行分析的重大出血風險比率 – ARISTOTLE 研究



註：上述圖表敘述在不同子族群中的作用，若非此分組方式，則上述所有皆為基礎特徵且全部皆已事先定義。此處所示的 95% 信賴區間界限未考慮所作比較的次數，亦未反映在校正所有其他因子之後的特定因子的作用。族群之間明顯的異質性或異質性不應過度解讀。

表 2： AVERROES 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的出血事件

	ELIQUIS N=2798 n (%)	Aspirin N=2780 n (%)	風險比率 (95% CI)	P 值
重大出血	45 (1.6)	29 (1.0)	1.54 (0.96, 2.45)	0.07
致命性出血	5 (0.16)	5 (0.16)	0.99 (0.23, 4.29)	-
颅内出血	11 (0.34)	11 (0.35)	0.99 (0.39, 2.51)	-

同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項分屬不同終點的事件。

其他不良反應

有<1%接受 ELIQUIS 治療的病人曾通報發生過敏反應(包括藥物過敏，如皮疹，以及過敏性反應，如過敏性水腫)及暈厥。

治療深靜脈血栓與肺栓塞以及預防深靜脈血栓或肺栓塞復發

已在 AMPLIFY 及 AMPLIFY-EXT 研究中評估過 ELIQUIS 的安全性，這些研究中包含 2676 位病人暴露於 ELIQUIS 每日兩次每次 10 毫克劑量，3359 位病人暴露於 ELIQUIS 每日兩次每次 5 毫克劑量，以及 840 位病人暴露於每日兩次每次 2.5 毫克劑量。

常見的不良反應(≥1%)為牙齦出血、鼻出血、挫傷、血尿、直腸出血、血腫、經血過多及咳血。

AMPLIFY 研究

AMPLIFY 研究中 ELIQUIS 的平均暴露期間為 154 天，而 enoxaparin/warfarin 為 152 天。ELIQUIS 治療組有 417 位(15.6%)病人發生出血相關不良反應，相較之下 enoxaparin/warfarin 組中則為 661 位(24.6%)。AMPLIFY 研究中，ELIQUIS 治療組病人因出血事件而停止治療的發生率為 0.7%，相較之下 enoxaparin/warfarin 治療組病人則為 1.7%。

在 AMPLIFY 研究中，ELIQUIS 於統計上在重大出血的主要安全性指標優於 enoxaparin/warfarin (相關風險 0.31, 95% CI[0.17, 0.55], P 值<0.0001)。

AMPLIFY 研究中的出血結果彙整於表 3。

表 3： AMPLIFY 研究中的出血結果

	ELIQUIS N=2676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n (%)	相對風險 (95% CI)
重大	15 (0.6)	49 (1.8)	0.31 (0.17, 0.55) p<0.0001
CRNM*	103 (3.9)	215 (8.0)	
重大+CRNM	115 (4.3)	261 (9.7)	
輕微	313 (11.7)	505 (18.8)	
所有	402 (15.0)	676 (25.1)	

* CRNM = 臨床相關非重大出血。

同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項分屬不同指標的事件。

表 4 中列出 AMPLIFY 研究中發生於≥1%病人中的不良反應。

表 4： AMPLIFY 研究中接受深靜脈血栓與肺栓塞治療的病人中，發生率≥1%的不良反應

	ELIQUIS N=2676 n (%)	Enoxaparin/Warfarin N=2689 n (%)
鼻出血	77 (2.9)	146 (5.4)
挫傷	49 (1.8)	97 (3.6)
血尿	46 (1.7)	102 (3.8)
經血過多	38 (1.4)	30 (1.1)
血腫	35 (1.3)	76 (2.8)
咳血	32 (1.2)	31 (1.2)
直腸出血	26 (1.0)	39 (1.5)
牙齦出血	26 (1.0)	50 (1.9)

AMPLIFY-EXT 研究

AMPLIFY-EXT 研究中，ELIQUIS 的平均暴露期間約為 330 天，安慰劑則為 312 天。ELIQUIS 治療組中有 219 位(13.3%)病人發生出血相關不良反應，安慰劑組病人則為 72 位(8.7%)。AMPLIFY-EXT 研究中，ELIQUIS 治療組病人因出血事件而停止治療的發生率為 1%，相較之下安慰劑組病人則為 0.4%。

AMPLIFY-EXT 研究中的出血結果彙整於表 5。

表 5： AMPLIFY-EXT 研究中的出血結果

	ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次 N=840 n (%)	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次 N=811 n (%)	安慰劑 N=826 n (%)
重大	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)
CRNM*	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)
重大+CRNM	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)
輕微	75 (8.9)	98 (12.1)	58 (7.0)
所有	94 (11.2)	121 (14.9)	74 (9.0)

* CRNM = 臨床相關非重大出血。

同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項分屬不同指標的事件。

表 6 中列出 AMPLIFY-EXT 研究中發生於≥1%病人中的不良反應。

表 6： AMPLIFY-EXT 研究中接受深靜脈血栓與肺栓塞延長治療的病人中，發生率≥1%的不良反應

	ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次 N=840 n (%)	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次 N=811 n (%)	安慰劑 N=826 n (%)
鼻出血	13 (1.5)	29 (3.6)	9 (1.1)
血尿	12 (1.4)	17 (2.1)	9 (1.1)
血腫	13 (1.5)	16 (2.0)	10 (1.2)
挫傷	18 (2.1)	18 (2.2)	18 (2.2)
牙齦出血	12 (1.4)	9 (1.1)	3 (0.4)

其他不良反應

AMPLIFY 或 AMPLIFY-EXT 研究中，ELIQUIS 治療組病人發生率介於≥0.1%至<1%間的少見不良反應：

血液與淋巴系統疾患：出血性貧血

腸胃道疾患：血便、痔瘡出血、胃腸道出血、吐血、黑便、肛門出血

受傷、中傷及外科程序併發症：傷口出血、術後出血、創傷性血腫、眼眶血腫

肌肉骨骼與結締組織疾患：肌肉出血

生殖系統與乳房疾患：陰道出血、子宮出血、月經出血過多、生殖器出血

血管性疾患：出血

皮膚與皮下組織疾患：瘡斑、皮膚出血、點狀出血

眼睛疾患：結膜出血、視網膜出血、眼睛出血

檢驗報告：尿中帶血、潛血陽性、潛血、尿中紅血球陽性

全身疾患與注射部位症狀：注射部位血腫、血管穿刺部位血腫

上市後經驗：上市後曾接獲使用 apixaban 後發生肝臟檢驗值異常(包含 AST/ALT 上升、鹼性磷酸酶上升、膽紅素上升)之不良反應通報案例。

7 藥物交互作用

Apixaban 是 CYP3A4 與 P-gp 的作用受質。CYP3A4 與 P-gp 的抑制劑會升高 apixaban 的曝藥量，從而升高出血的風險。CYP3A4 與 P-gp 的誘導劑會降低 apixaban 的曝藥量，從而升高中風及其他血栓性事件的風險。

7.1 與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用

在接受 ELIQUIS 5 毫克或 10 毫克每日兩次治療的病人中，與 P 糖蛋白(P-gp)及強效的 CYP3A4 抑制劑併用(如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir)時，ELIQUIS 的劑量應降低 50% [參見劑量與用法(2.5) 及臨床藥理學(12.3)]。

對於正在使用 2.5 毫克每日兩次之 ELIQUIS 治療的病人，應避免同時授予 P-gp 及強效的 CYP3A4 抑制劑 [參見劑量與用法(2.5) 及臨床藥理學(12.3)]。

Clarithromycin

雖然 clarithromycin 為 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑，但藥物動力學資料證實其與 ELIQUIS 併用時無須調整劑量 [參見臨床藥理學(12.3)]。

7.2 與 P-gp 及強效 CYP3A4 誘導劑併用

應避免將 ELIQUIS 與 P-gp 及強效的 CYP3A4 誘導劑併用(如 rifampin、carbamazepine、phenytoin、聖約翰草)，因為這類藥物會降低 apixaban 的曝藥量 [參見臨床藥理學(12.3)]。

7.3 抗凝血劑與抗血小板藥物

與抗血小板藥物、纖維蛋白溶解劑、肝素、aspirin、以及長期使用之 NSAID 併用會升高出血的風險。

APPRaise-2 是一項針對使用 aspirin 或併用 aspirin 與 clopidogrel 治療之急性冠狀動脈症候群發作後病人授予 apixaban 的安慰劑對照性臨床試驗，這項試驗因 apixaban 組的

出血發生率較安慰劑組高而提早停止了。在接受單一抗血小板藥物治療的病人中，apixaban 組的 ISTH 重大出血發生率為 2.8% /年，安慰劑組則為 0.6% /年；在接受雙重抗血小板藥物治療的病人中，apixaban 組的發生率為 5.9% /年，安慰劑組則為 2.5% /年。在 ARISTOTLE 研究中，併用 aspirin 會使 ELIQUIS 組的出血風險從每年 1.8% 升高至每年 3.4%，併用 aspirin 及 warfarin 並會使出血風險從每年 2.7% 升高至每年 4.6%。在這項臨床試驗中，使用雙重抗血小板藥物合併 ELIQUIS 治療的情形相當有限 (2.3%)。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

關於孕婦使用 ELIQUIS 的可用資料有限，不足以顯示與藥物相關的重大先天缺陷、流產或不良發育結果風險。使用本品治療可能會增加懷孕與生產期間的出血風險。在動物繁殖試驗中，於器官形成期間分別給予大鼠(口服)、兔子(靜脈注射)及小鼠(口服)相當於人類未結合 apixaban 曝藥量分別為 4、1 及 19 倍劑量 [以血中濃度曲線下面積 (AUC) 為基礎，和 5 毫克每日兩次的人類最高建議劑量 (MRHD) 進行比較]，未觀察到 apixaban 具有對發育的不良影響。

目前尚不清楚指定族群重大先天缺陷和流產的估計背景風險。所有懷孕皆有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群中，臨床公認的懷孕重大先天缺陷和流產估計背景風險分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

臨床考量

與疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險

懷孕會增加血栓性事件的風險，對於具有潛在血栓性事件和特定高風險妊娠狀況的婦女來說，血栓性事件的風險更高。已發表的資料顯示，先前具有靜脈血栓形成病史的女性在懷孕期間有很高的復發風險。

胎兒/新生兒不良反應

使用包括 ELIQUIS 的抗凝血劑，可能會增加胎兒和新生兒出血的風險。

分娩或生產

所有接受抗凝血劑治療的病人(包括孕婦)，都有出血的風險。

接受椎管内麻醉的女性中，在分娩或生產期間使用 ELIQUIS 可能會導致硬膜外或脊髓血腫。可考慮於生產期間使用更短效的抗凝血劑 [參見警語及注意事項(5.3)]。

13

14

資料

動物資料

器官形成期間分別給予大鼠(口服)、兔子(靜脈注射)及小鼠(口服)相當於人類未結合 apixaban 曝藥量之分別為 4、1 及 19 倍劑量 [和 MRHD 進行比較] 時，未觀察到發育毒性。儘管在大鼠和兔子中已確認胚胎吸收，但無胎兒出血現象。對懷孕大鼠於懷孕第 6 天後至授乳第 21 天期間口服給予母體未結合 apixaban 曝藥量 (約相當於人體 MRHD 曝藥量的 1.4 至 5 倍) 時，並不會降低母鼠的死亡率或降低胎鼠/新生大鼠的活體率。雖然在接受所有劑量的懷孕大鼠中觀察到胎鼠周圍出血發生率增加，並無新生大鼠出血的證據。

8.2 泌乳

風險摘要

目前沒有關於人類乳汁中 apixaban 或其代謝產物的存在，對母乳哺育後或對泌乳量影響的資料。Apixaban 和/或其代謝產物存在於大鼠乳汁中 (參見資料)。由於尚不清楚人類是否會透過乳汁接觸藥物，因此接受 ELIQUIS 治療期間不建議母乳哺育。

資料

動物資料

給予哺乳大鼠單次口服 5 mg 劑量後 30 分鐘可觀察到最大血藥濃度：給藥後 6 小時可觀察到最大乳汁濃度。乳汁對血漿的 AUC(0-24) 比率為 30:1，顯示 apixaban 可在乳汁中富積。動物乳汁中的 apixaban 濃度不一定能預測人類乳汁中的藥物濃度。

8.4 兒童之使用

用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在所有參與臨床研究 ARISTOTLE 及 AVERROES 的受試者中，有>69% 為 65 歲(含)以上，並有>31% 為 75 歲(含)以上。在 AMPLIFY 及 AMPLIFY-EXT 臨床研究中，有>32% 的受試者為 65 歲(含)以上，並有>13% 為 75 歲(含)以上。比較不同年齡群組的受試者時，並未觀察到安全性或治療效果有臨床顯著的差異。

8.6 腎功能不全

非低非癲癇性心房顫動病人中風及全身性栓塞的風險

具有以下至少兩項特徵之病人的建議劑量為 2.5 mg，每日兩次 [參見用法用量(2.1)]：

- 年齡大於或等於 80 歲
- 體重小於或等於 60 公斤
- 血清肌酸酐大於或等於 1.5 mg/dL

接受透析治療的末期腎臟病人

使用 ELIQUIS 進行的臨床療效和安全性試驗並未納入接受透析治療的末期腎臟病人 (ESRD)，對於維持間歇性血液透析的 ESRD 病人，以平常建議劑量 [參見用法用量(2.1)] 使用 ELIQUIS 將導致 apixaban 的濃度和藥效活性與 ARISTOTLE 試驗中觀察到的相似 [參見臨床藥理學(12.3)]。目前尚不清楚這些濃度是否會導致接受透析治療的 ESRD 病人如 ARISTOTLE 中所見，具有相似的中風降低和出血風險現象。

DVT 和 PE 的治療，以及 DVT 和 PE 復發風險的降低

對於腎功能不全的病人，包括接受透析的 ESRD 病人，不建議調整劑量 [參見用法用量(2.1)]。使用 ELIQUIS 進行的臨床療效和安全性試驗並未納入接受透析治療的 ESRD 病人或肌酐清除率 <15 毫升/分鐘的病人，因此，劑量建議以維持透析治療的 ESRD 病人的藥物動力學和藥效學(抗 FXa 活性)資料為主 [參見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全

輕度肝功能不全(Child-Pugh A 級)病人無需調整劑量。由於中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)病人可能有內生性凝血異常，且這些病人使用 ELIQUIS 的臨床經驗有限，因此無法提供劑量建議 [參見臨床藥理學(12.2)]。

不建議對具有嚴重肝功能不全(Child-Pugh C 級)的病人使用 ELIQUIS [參見臨床藥理學(12.2)]。

10 過量

目前並無 ELIQUIS 的解毒劑。ELIQUIS 使用過量會升高發生出血的風險 [參見警語及注意事項(5.2)]。

在對照性臨床試驗中，曾對健康受試者連續 3 至 7 天口服授予劑量高達每日 50 毫克的 apixaban (連續 7 天每天授予兩次 25 毫克或連續 3 天每天授予一次 50 毫克)，結果並未造成任何臨床關聯性的不良影響。

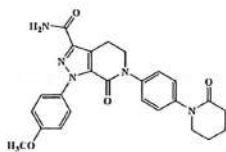
對健康受試者於服用一劑 20 毫克 apixaban 2 及 6 小時後授予活性碳，分別會使 apixaban 的平均 AUC 降低 50% 及 27%，因此，在過量使用或意外服用 apixaban 時的處理中，授予活性碳可能會有幫助。

15

16

11 藥品描述

ELIQUIS (apixaban) 是一種凝血因子 Xa (FXa) 抑制劑，其有效成分 apixaban 化學名為 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide。分子式為 $C_{23}H_{22}N_4O_4$ ，分子量為 459.5。Apixaban 的結構式如下：



Apixaban 為白色至淡黃色的粉末，在生理 pH 值(1.2-6.8)下，apixaban 並不會解離；其在生理 pH 值範圍內的水溶性為 ~ 0.04 毫克/毫升。

ELIQUIS 膜衣錠為口服錠劑，每錠含有 2.5 毫克或 5 毫克 apixaban，並含有下列非活性成分：無水乳糖、微晶纖維素、交聯聚甲基纖維素鈉、十二烷基硫酸鈉、以及硬脂酸鎂。膜衣含有單水乳糖、羧丙甲纖維素、二氧化矽、三乙酸甘油酯、以及黃色氧化鐵(2.5 毫克錠劑)或紅色氧化鐵(5 毫克錠劑)。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

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，以及凝血原酶素的活性。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 可降低凝血生成作用及血栓形成作用。

12.2 藥效學

由於具有 FXa 抑制作用，apixaban 會延長凝血試驗的結果，如凝血酶原時間(PT)、INR 與活化部份凝血酶素時間(aPTT)。不過，在預期的治療劑量下，在這些凝血試驗中所觀察到的變化都很小，且常呈現高度的不一致性，因此並無法用於監測 apixaban 的抗凝血作用。

在 apixaban 的發展計劃期間，曾使用 Rotachrom[®] 肝素呈色分析法來評估 apixaban 對人類 FXa 活性的影響。結果發現，在測試的劑量範圍內，抗 FXa 活性有隨劑量而升高的現象，且在健康受試者與 AF 病人中的表現大致相同。

這項試驗並不建議用於評估 apixaban 的抗凝作用。

PCC 對 ELIQUIS 藥效學之影響

對於已接受 ELIQUIS 的病人，未有使用 4 因子 PCC 產品逆轉出血的臨床經驗。

4 因子 PCC 對於 apixaban 藥效學的影響曾在健康受試者進行研究。在使用 apixaban 且劑量達穩定狀態之後，開始 30 分鐘 PCC 輸注的 4 小時(與安慰劑比較則是 45 小時)之後，內源性凝血酶潛力(ETP)回到使用 apixaban 之前的水準。平均 ETP 水準持續增加，在開始 PCC 之後的 21 小時超過 apixaban 治療之前的水準且達到最大值(比使用 apixaban 治療之前的水準超過 34%-51%)，且在試驗結束時(開始 PCC 的 69 小時之後)持續增加(21%-27%增加)。這種 ETP 增加的臨床相關性未知。

藥效學藥物交互作用研究

曾與 aspirin、clopidogrel、aspirin 加 clopidogrel、prasugrel、enoxaparin、以及 naproxen 進行過藥效學藥物交互作用研究，在與 aspirin、clopidogrel 或 prasugrel 併用時並未發現任何藥效學交互作用[參見警語及注意事項(5.2)]，將 apixaban 與 enoxaparin 或 naproxen 併用時，抗 FXa 活性會升高 50% 至 60%。

特殊族群

腎功能不全：在各種不同程度的腎功能不全病人中，依 apixaban 曝藥量修正後的抗 FXa 活性都大致相當。

肝功能不全：在輕至中度肝功能不全的病人中，抗 FXa 活性的變化和健康受試者大致相同。不過，就中度肝功能不全的病人而言，目前尚未明確瞭解此程度之肝功能受損對凝血酶反應的影響，以及此影響與療效及出血反應間的關聯性。目前尚未針對重度肝功能不全的病人進行過相關的研究。

心臟電氣生理學

在最高達 50 毫克的劑量下，apixaban 對人類的 QTc 間期並無任何影響。

12.3 藥物動力學

Apixaban 表現出線性的藥物動力學，在 10 毫克的口服劑量內，曝藥量與劑量呈比例性增加。

吸收

在最高 10 毫克的 ELIQUIS 劑量下，apixaban 的絕對生物體可用率約為 50%。食物並不會影響 apixaban 的生物體可用率。在口服投予 ELIQUIS 後 3 至 4 小時便會達到 apixaban 的最高血中濃度(C_{max})。在 ≥ 25 毫克的劑量下，apixaban 的吸收會受到溶解度的限制，生物體可用率也會因而下降。口服 10 毫克的 apixaban(以 2 顆 5 毫克錠劑壓碎的形式懸浮於 30 毫升的水中)，其曝藥量與口服兩顆完整的 5 毫克錠劑的曝藥量相似。口服 10 毫克 apixaban(以 2 顆 5 毫克錠劑壓碎與 30 公克蘋果泥混合的形式)，相較於使用 2 顆完整的 5 毫克錠劑，其 C_{max} 和 AUC 分別降低 20% 及 16%。5 毫克 ELIQUIS 錠劑壓碎溶於 60 毫升 DSW 中並經由鼻胃管投藥後，曝藥量與其他臨床試驗中服用單劑 5 毫克錠劑口服劑量的健康自願者相近。

分佈

其在人體內的血漿蛋白結合率約為 87%，分佈體積(V_{ss})約為 21 升。

代謝

口服投予 apixaban 後約有 25% 的劑量會以代謝物的形式出現於尿液與糞便中。Apixaban 主要是透過 CYP3A4 的作用代謝，並有少部份會經由 CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及 2J2 的作用代謝。3-oxopiperidinyl 基團發生鄰位去甲基化反應與羥化反應乃是主要的生物轉化機制。

原形態的 apixaban 乃是人類血漿中的主要藥物相關成分；在循環中並無任何具有活性的代謝物。

排除

Apixaban 會經由尿液和糞便排出體外。其腎臟排除率約佔整體排除率的 27%。

Apixaban 會透過膽汁排除及直接經由腸道排除的方式由糞便排出體外。

Apixaban 的整體清除率約為 3.3 公升/小時，口服投藥後的表觀半衰期約為 12 小時。

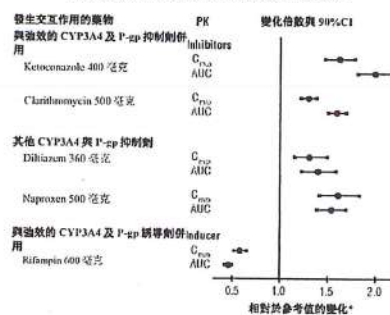
Apixaban 是運輸蛋白的作用受質：P-gp 及乳糖抗藥蛋白(BCRP)。

藥物交互作用研究

Apixaban 的體外研究顯示，在明顯高於治療劑量的濃度下，對 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5 或 CYP2C19 的活性並不會產生任何抑制作用，對 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4/5 的活性也不會產生誘導作用。因此，一般並不認為 apixaban 會改變透過這些酵素代謝之併用藥物的代謝清除率。Apixaban 並不是一種顯著的 P-gp 抑制劑。

併用藥物對 apixaban 之藥物動力學的影響如圖 2 所示[亦請參見警語及注意事項(5.2)與藥物交互作用(7)]。

圖 2：併用藥物對 Apixaban 之藥物動力學的影響



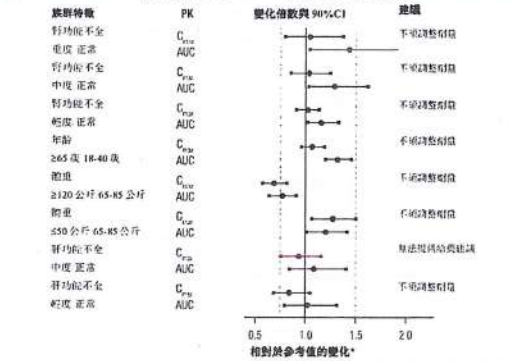
在針對健康受試者所進行的研究中，famotidine、atenolol、prasugrel 與 enoxaparin 都不會使 apixaban 的藥物動力學發生有意義的改變。

在針對健康受試者所進行的研究中，apixaban 並不會使 digoxin、naproxen、atenolol、prasugrel 或 acetylsalicylic acid 的藥物動力學發生有意義的改變。

特殊族群

腎功能不全程度、年齡、體重及肝功能不全程度對 apixaban 之藥物動力學的影響如圖 3 所示。

圖 3：特殊族群對 Apixaban 之藥物動力學的影響



* 垂直虛線說明用以建立給藥建議的藥物動力學變化

性別：一項針對健康受試者比較男性和女性中之藥物動力學表現的研究顯示，並無任何有意義的差異。

人種：各項針對健康受試者所進行之藥物動力學研究的結果顯示，在白人/高加索人、亞洲人與黑人/非裔美國人受試者之間，apixaban 的藥物動力學皆無任何差異，並不須依據人種/種族來調整劑量。

在末期腎病(ESRD)受試者中的血液透析：ESRD 受試者在完成 4 小時血液透析療程之後(透析後)立即使用單劑 5 毫克的全身性 apixaban 曝藥量，相較於腎功能正常的受試者增加了 36%。以 500 毫升/分鐘的透析液流量及介於 350 至 500 毫升/分鐘的血液流速進行的 4 小時透析療程的 2 小時前投予 apixaban，相較於腎功能正常者，其全身性 apixaban 曝藥量高出 17%。Apixaban 的透析清除率約為 18 毫升/分鐘，與無透析比較時，其全身性 apixaban 曝藥量在有透析時降低 14%。

健康对照组、及在透析與無透析期間 ESRD 受試者的蛋白質結合率相近(92%-94%)。

21

- 糖尿病
- 紐約心臟協會分級大於或等於第 2 級的心臟衰竭
- 左心室射出分率小於或等於 40%

ARISTOTLE 研究的主要目標為確認 ELIQUIS 5 毫克每日兩次(或 2.5 毫克每日兩次)是否可有效降低發生中風(缺血性或出血性)與全身性栓塞的風險(不劣於 warfarin)。另外也評估了 ELIQUIS 在主要指標(中風與全身性栓塞的發生率)、重大出血及任何導因之死亡方面的表現是否優於 warfarin。

共有 18,201 位病人於隨機分組後接受研究藥物的治療以及 89 週(中位數)的追蹤，有 43% 的病人「未使用」維生素 K (VKA)，其定義為進入研究前使用 warfarin 或其他 VKA 治療的時間≤連續 30 天，平均年齡為 69 歲，平均 CHADS₂ 分數(一種用以評估中風風險的 0 至 6 分量表，評分越高表示風險越大)為 2.1，受試族群有 65% 為男性、83% 為高加索人、14% 為亞洲人、並有 1% 為黑人。有 19% 的病人有中風、TIA 或非 CNS 全身性栓塞的病史。這項研究中之病人的合併疾病包括高血壓(88%)、糖尿病(25%)、充血性心臟衰竭(或左心室射出分率≤40%) (35%)、以及先前曾發生心肌梗塞(14%)。在 ARISTOTLE 研究期間使用 warfarin 治療的病人中，維持在治療範圍(INR 2.0-3.0)內的平均時間比率為 62%。

ELIQUIS 在降低發生中風與全身性栓塞之風險這項主要療效指標方面的表現優於 warfarin (表 7 與圖 4)。相對於 warfarin 的優越性主要可歸因於出血性中風及有出血性轉化現象之缺血性中風的發生率較 warfarin 組低。在這兩個藥物治療組中，單純缺血性中風的發生率大致相同。

ELIQUIS 組發生重大出血的病例也明顯較 warfarin 組少[參見不良反應 6.1]。

表 7：ARISTOTLE 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的主要療效相關結果(意圖治療分析)

	ELIQUIS N=9120 n (%)	Warfarin N=9081 n (%)	風險比率 (95% CI)	P 值
中風或全身性栓塞	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.01
中風	199 (1.19)	250 (1.51)	0.79 (0.65, 0.95)	
無出血現象的缺血性中風	140 (0.83)	136 (0.82)	1.02 (0.81, 1.29)	
有出血性轉化現象的缺血性中風	12 (0.07)	20 (0.12)	0.60 (0.29, 1.23)	
出血性中風	40 (0.24)	78 (0.47)	0.51 (0.35, 0.75)	
不明	14 (0.08)	21 (0.13)	0.65 (0.33, 1.29)	
全身性栓塞	15 (0.09)	17 (0.10)	0.87 (0.44, 1.75)	

主要指標係以首次發生事件的時間為依據(每位受試者僅計算一次)。子項目的計數則是包含發生任何事件(不一定是首次發生)的受試者

23

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性：對小鼠和大鼠投藥長達 2 年的結果顯示，apixaban 並不具致癌性。公小鼠和母小鼠在最高試驗劑量(1500 與 3000 毫克/公斤/日)下所達到的未結合 apixaban 全身曝藥量(AUCs)分別為人類在 MRHD 劑量(10 毫克/日)下所達到的未結合藥物曝藥量的 9 倍與 20 倍。公大鼠和母大鼠在最高試驗劑量(600 毫克/公斤/日)下所達到的未結合 apixaban 全身曝藥量分別為人類曝藥量的 2 倍與 4 倍。

致突變性：Apixaban 在細菌回復突變(Ames)分析中並未出現致突變性，在體外中國倉鼠卵巢細胞試驗、以大鼠周邊血液淋巴球所進行的 1 個月活體/體外細胞遺傳學研究、或活體大鼠微核研究中也未出現染色體誘變性。

生育力損害：在高達 600 毫克/公斤/日的劑量下，apixaban 對公大鼠或母大鼠的生育力皆無任何影響；公大鼠和母大鼠在此劑量下所達到的曝藥量分別為人類曝藥量的 3 倍和 4 倍。

對母大鼠於著床後至哺乳期間結束期間投予劑量最高達 1000 毫克/公斤/日之 apixaban 的結果顯示，在最高達 1000 毫克/公斤/日的劑量下，對公仔鼠(F1 代)並不會造成任何不良影響；此劑量所達到的曝藥量為人類曝藥量的 5 倍。在 1000 毫克/公斤/日的劑量下，對母仔鼠(F1 代)的不良影響僅限於交配與生育力指數降低。

14. 臨床研究

14.1 在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風與全身性栓塞

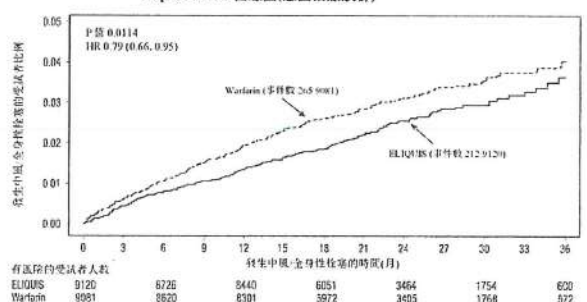
ARISTOTLE

ELIQUIS 之療效與安全性的證據係源自 ARISTOTLE 研究，這是一項針對非瓣膜性 AF 病人所進行的隨機雙盲研究，旨在比較 ELIQUIS 與 warfarin 對發生中風及非中風神經系統(CNS)全身性栓塞之風險的影響。在 ARISTOTLE 研究中，病人於隨機分組後分別接受 ELIQUIS 5 毫克每日口服兩次(併有至少 2 種下列特性的受試者則是使用 2.5 毫克每日兩次的劑量：年齡大於或等於 80 歲、體重低於或等於 60 公斤或血清肌酸酐濃度高於或等於 1.5 mg/dL)或 warfarin (目標 INR 範圍為 2.0-3.0)的治療。病人必須另外併有一項(含)以上的下列中風危險因子：

- 先前曾發生中風或暫時性腦缺血發作(TIA)
- 先前曾發生全身性栓塞
- 年齡大於或等於 75 歲
- 須治療的動脈性高血壓

22

圖 4：ARISTOTLE 研究中首次發生中風或全身性栓塞之時間的 Kaplan-Meier 曲線圖(意圖治療族群)

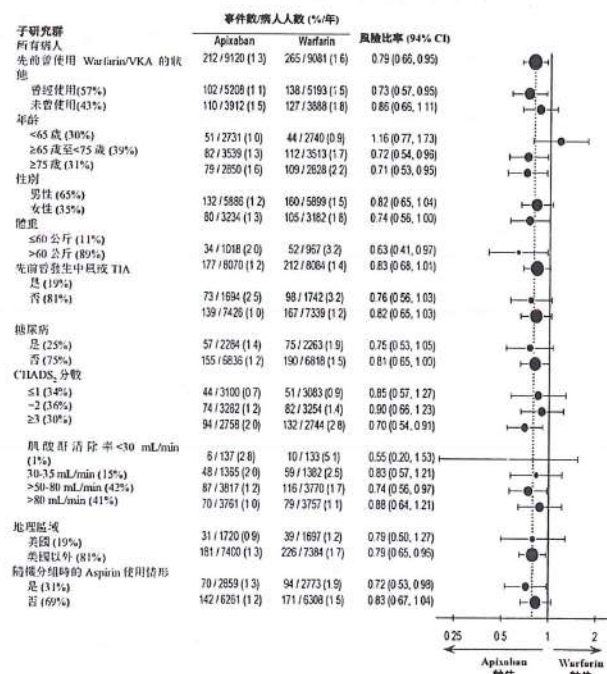


所有導因之死亡的評估係採用連續評估法，此法可以評估初期指標(中風加全身性栓塞與重大出血)方面之效果獲得證實後的優越性，和使用 warfarin 治療相比較，使用 ELIQUIS 治療時的所有導因死亡率明顯較低(p=0.046)，這主要是因為心血管相關死亡率(尤其是中風相關死亡率)降低的緣故，各個治療組中的非血管相關死亡率大致相同。

在 ARISTOTLE 研究的大部份主要子研究群中，主要療效指標方面的結果大致都相同(圖 5)，這些子群體包括依體重、CHADS₂ 分數(一種用以預測 AF 病人之中風風險的 0 至 6 分量表，評分越高表示風險越大)、先前曾使用 warfarin 之狀態、腎功能受損程度、地理區域及隨機分組時之 aspirin 使用情形。

24

圖 5： 依基礎特性進行分析的中風與全身性栓塞風險比率—ARISTOTLE 研究



註：上述圖表敘述在不同子群中的作用，若非此分組方式，則上述所有皆為基線特徵且全部皆已事先定義。此處所示的 95% 信賴區間界限未考慮事件比較次數，亦未反映在校正所有其他因子之後的特定因子的作用。族群之間明顯的同質性或異質性不應過度解讀。

25

AMPLIFY

AMPLIFY 的主要目的是要判定 ELIQUIS 就復發性靜脈血栓性栓塞 (VTE) 或 VTE 相關死亡發生率而言是否不劣於 enoxaparin/warfarin。客觀證實患有症狀性深靜脈血栓及/或肺栓塞的病人經隨機分配接受 ELIQUIS 每日兩次每次口服 10 毫克治療 7 天，之後則為 ELIQUIS 每日兩次每次口服 5 毫克治療 6 個月，或接受 enoxaparin 每日兩次皮下注射 1 毫克/公斤至少 5 天(直到 INR ≥ 2)隨後口服 warfarin 治療 6 個月(目標 INR 範圍 2.0-3.0)。需要接受血栓切除術、置入靜脈濾器或使用纖維蛋白溶解劑的病人，以及肌酸酐清除率 < 25 毫升/分、有顯著肝臟疾病、現存心臟瓣膜或心房纖維顫動，或持續出血的病人則排除於 AMPLIFY 研究之外。不論病人先前是否接受抗凝劑注射(加入前 48 小時內)均可加入本研究。

共 5244 位病人之療效可評估，ELIQUIS 組病人接受平均 154 天的追蹤，enoxaparin/warfarin 組病人則接受平均 152 天的追蹤。平均年齡為 57 歲。AMPLIFY 研究族群有 59% 為男性、83% 為高加索人、8% 為亞洲人及 4% 為黑人。隨機分配接受 warfarin 治療的病人中，落在療效範圍中(INR 2.0-3.0)的平均時間百分比為 60.9%。

約 90% 納入 AMPLIFY 的病人在基線期的深靜脈血栓或肺栓塞為自發性(unprovoked)。其餘 10% 罹患誘發性深靜脈血栓或肺栓塞的病人需要具有額外持續風險因子以接受隨機分配，包括先前曾有深靜脈血栓或肺栓塞發作、臥床、癌症病史、活躍性癌症及已知屬於血栓基因型。

在 AMPLIFY 研究中，針對主要指標(6 個月治療期間的症狀性 VTE 復發[非致命性深靜脈血栓或非致命性肺栓塞]或靜脈血栓性栓塞相關死亡)，證實 ELIQUIS 不劣於 enoxaparin/warfarin (表 9)。

表 9： AMPLIFY 研究中的療效結果

	ELIQUIS N=2609 n	Enoxaparin/Warfarin N=2635 n	相對風險 (95% CI)
VTE 或 VTE 相關死亡*	59 (2.3%)	71 (2.7%)	0.84 (0.60, 1.18)
DVT	22 (0.8%)	35 (1.3%)	
PE†	37 (1.0%)	25 (0.9%)	
VTE 相關死亡†	12 (0.4%)	16 (0.6%)	
VTE 或所有死因死亡	84 (3.2%)	104 (4.0%)	0.82 (0.61, 1.08)
VTE 或 CV 相關死亡	61 (2.3%)	77 (2.9%)	0.80 (0.57, 1.11)

* 不劣於 enoxaparin/warfarin (P 值 < 0.0001)

† 同一項指標的相關事件，每位受試者僅計算一次，但受試者可能會發生多項分屬不同指標的事件。

27

ARISTOTLE 研究結束時，完成研究的 warfarin 治療組病人通常仍持續使用 VKA，而未中斷抗凝血治療。完成研究的 ELIQUIS 治療組病人則通常會併用 ELIQUIS 與 VKA 2 天，然後轉換為 VKA 治療，因此部分病人在停用 ELIQUIS 後達到穩定且具療效的 INR 前，抗凝血效果可能不足。研究結束後 30 天內，ELIQUIS 組的 6791 位病人中發生了 21 件(0.3%)中風或全身性栓塞事件，相較之下 warfarin 組的 6569 位病人中僅發生 5 件(0.1%) [參見劑量與用法 2.4]。

AVEROES

在 AVERROES 研究中，被認定不適宜使用 warfarin 治療的非瓣膜性心房纖維顫動病人於隨機分組後分別接受 ELIQUIS 5 毫克每日口服兩次(有部份特定病人使用 2.5 毫克每日兩次的劑量)或 aspirin 81 至 324 毫克每日一次的治療。這項研究的主要目標為確認 ELIQUIS 在預防中風或全身性栓塞之綜合結果方面的表現是否優於 aspirin。鑒於預設期中分析的結果顯示，在 ELIQUIS 組中，中風與全身性栓塞的發生率有明顯降低的現象，而 aspirin 組中的重大出血發生率則有略為升高的現象，因此，AVERROES 研究便提早停止了(表 8) [參見不良反應 6.1]。

表 8： AVERROES 研究之非瓣膜性心房纖維顫動病人中的主要療效相關結果

	ELIQUIS N=2807 n (%/年)	Aspirin N=2791 n (%/年)	風險比率 (95% CI)	P 值
中風或全身性栓塞	51 (1.62)	113 (3.63)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.0001
中風				
缺血性中風或未定	43 (1.37)	97 (3.11)	0.44 (0.31, 0.63)	-
出血性中風	6 (0.19)	9 (0.28)	0.67 (0.24, 1.88)	-
全身性栓塞	2 (0.06)	13 (0.41)	0.15 (0.03, 0.68)	-
心肌梗塞	24 (0.76)	28 (0.89)	0.86 (0.50, 1.48)	-
所有原因之死亡	111 (3.51)	140 (4.42)	0.79 (0.62, 1.02)	0.068
血管相關死亡	84 (2.65)	96 (3.03)	0.87 (0.65, 1.17)	-

14.2 治療深靜脈血栓與肺栓塞以及預防深靜脈血栓與肺栓塞的復發

ELIQUIS 治療深靜脈血栓與肺栓塞的療效與安全性，以及以抗凝劑治療深靜脈血栓及/或肺栓塞 6 至 12 個月後，深靜脈血栓與肺栓塞復發的風險降低的資料來自 AMPLIFY 和 AMPLIFY-EXT 研究。兩項試驗均為針對症狀性近端深靜脈血栓及/或症狀性肺栓塞病人的隨機分配、平行分組的雙盲試驗。所有主要安全性與療效指標均由獨立委員會在盲性狀態下判決。

26

在 AMPLIFY 研究中，病人根據肺栓塞(不論是否合併深靜脈血栓)或者深靜脈血栓(未合併肺栓塞)的指標事件被分層。在這兩個子群組，初始靜脈血栓性治療的療效一致。

AMPLIFY-EXT

以抗凝劑治療深靜脈血栓及/或肺栓塞 6 至 12 個月且無復發事件的病人，經隨機分配接受 ELIQUIS 每日兩次每次口服 2.5 毫克、ELIQUIS 每日兩次每次口服 5 毫克或安慰劑治療 12 個月。約 1/3 的病人在納入 AMPLIFY-EXT 研究前曾參與 AMPLIFY 研究。

共 2482 位病人經隨機分配接受試驗治療，ELIQUIS 組的平均追蹤期約為 330 天，安慰劑組為 312 天。AMPLIFY-EXT 研究中的平均年齡為 57 歲。試驗族群有 57% 為男性、85% 為高加索人、5% 為亞洲人及 3% 為黑人。

AMPLIFY-EXT 研究納入自罹患基線期即具有自發性深靜脈血栓或肺栓塞(約 92%)，或罹患誘發性基線期事件及一項額外的復發風險因子(約 8%)。但是曾出現多次自發性深靜脈血栓或肺栓塞發作的病人被排除在 AMPLIFY-EXT 研究之外。

在 AMPLIFY-EXT 研究中，針對症狀性、復發性靜脈血栓性栓塞(非致命性深靜脈血栓或非致命性肺栓塞)或所有死因死亡之主要指標，2 個 ELIQUIS 劑量組均優於安慰劑組(表 10)。

28

表 10: AMPLIFY-EXT 研究中的療效結果

	ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次 N=840	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次 N=813	安慰劑 N=829	相對風險(95% CI)	
	n (%)			ELIQUIS 2.5 毫克每日 2 次與安慰劑 相較	ELIQUIS 5 毫克每日 2 次與安慰劑 相較
VTE 復發或所有死因死亡	32 (3.8)	34 (4.2)	96 (11.6)	0.33 (0.22, 0.48) p<0.0001	0.36 (0.25, 0.53) p<0.0001
DVT*	19 (2.3)	28 (3.4)	72 (8.7)		
PE*	23 (2.7)	25 (3.1)	37 (4.5)		
所有死因死亡	22 (2.6)	25 (3.1)	33 (4.0)		

* 發生 1 個以上事件的病人會被計入多列中。

16. 包裝/儲存與處理

包裝

4-1000 粒 PVC/PVDC 鋁箔盒裝

ELIQUIS (apixaban)錠劑的現有劑型如下表所列。

錠劑劑量	錠劑顏色/形狀	錠劑標註
2.5 毫克	黃色，雙凸圓形	一面刻有「893」，另一面刻有「2½」
5 毫克	粉紅色，雙凸橢圓形	一面刻有「894」，另一面刻有「5」

儲存與處理

儲存於 30°C 以下。

17. 病人諮詢須知

請囑咐病人注意下列事項：

- 不可在未先和醫師討論的情況下自行停用 ELIQUIS。
- 流血的情形可能要經過比平常久的時間才會停止，而且在使用 ELIQUIS 治療期間可能較容易發生瘀傷或出血的現象。請告知病人辨識出血或低血容症狀的方法，以及在出現任何異常出血現象時立即向醫師通報的必要性。

- 在安排任何手術、醫療處置或牙科處置之前，以及開始使用任何新的藥物之前，告訴醫師與牙醫師他們正在使用 ELIQUIS 及/或其他已知會影響出血的藥物(包括非處方藥，如 aspirin 或 NSAIDs)。
- 如果病人接受椎管內麻醉或脊椎穿刺，請告知病人注意脊椎或硬脊膜外血腫的徵象與症狀[參見警語及注意事項 (5.3)]。如有任何上述症狀發生，請建議病人尋求緊急醫療照顧。
- 如果他們在使用 ELIQUIS 治療期間懷孕或計劃懷孕，或是正在餵哺母乳或想要餵哺母乳，告知他們的醫師[參見特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。
- 如果病人無法吞嚥，或需要鼻胃管，要如何服用 ELIQUIS [參見劑量與用法(2.6)]。
- 漏服藥物時的處置方式[參見劑量與用法(2.2)]。

版本: USPI 201911-3(MOH 20200319)

製造廠: Pfizer Ireland Pharmaceuticals

地址: Little Connell, Newbridge, Co., Kildare, Ireland

包裝廠: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地址: Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090, Freiburg, Germany

藥商: 輝瑞大藥廠股份有限公司

地址: 台北市信義區松仁路 100 號 42・43 樓

正本

檔 號：
保存年限：

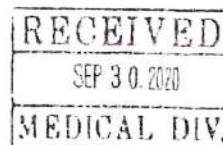
衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：詹美玲02-27877481

電子郵件信箱：mlchan@fda.gov.tw



110

台北市信義區松仁路100號42,43樓

受文者：輝瑞大藥廠股份有限公司

發文日期：中華民國109年9月26日

發文字號：衛授食字第1096005221號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本一份

主旨：有關貴公司申請「艾必克凝膜衣錠5毫克」(衛部藥輸字第026133號)成品製造廠及分包裝廠變更一案(案號：1096005221)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司109年2月20日109輝瑞法規字第208015號藥品變更登記申請書。

二、申請變更項目：

(一)成品製造廠變更為「Pfizer Ireland Pharmaceuticals(廠址：Little Connell, Newbridge, Co., Kildare, Ireland)」。

(二)分包裝廠及二級包裝廠變更為「Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH (廠址：Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, D-79090, Freiburg, Germany)」。

正本：輝瑞大藥廠股份有限公司

副本：

部長陳時中

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

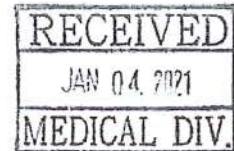
聯絡人及電話：黃麗臻(02)2787-7678

電子郵件信箱：sophie0903@fda.gov.tw

110

台北市信義區松仁路100號42,43樓

受文者：輝瑞大藥廠股份有限公司



發文日期：中華民國109年12月30日

發文字號：衛授食字第1096037743A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份。

主旨：有關貴公司申請「艾必克凝膜衣錠5毫克」(衛部藥輸字第026133號)仿單依原廠通知及衛授食字第1091402481號公告變更一案(申復案號：1096037743，原案號：1096008514)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司109年11月30日109輝瑞法規字第208088號書函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 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：輝瑞大藥廠股份有限公司

副本：

部長陳時中