

艾必克凝膜衣錠2.5毫克

Eliquis Film-Coated Tablet 2.5mg

衛部藥輸字 第 026124 號

須由醫師處方使用

版本日期 2026-03-27

特殊警語：(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血劑，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進行抗凝血治療時，則考慮使用另一種抗凝血劑[參見用法用量(3.1.4)、警語/注意事項(5.1.1) 與臨床試驗資料(12.1)]。

(B) 脊椎/硬膜外血腫

當施行椎管內麻醉(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(例如非類固醇抗發炎藥[NSAID]、血小板抑制劑、其他抗凝血劑)
- 有創傷或反覆施予脊椎/硬膜外穿刺者
- 有脊椎畸形脊或脊椎手術病史
- 目前未知椎管內處置與ELIQUIS 給予的最佳時間間隔。

[參見特殊族群注意事項(6.8.1)]。

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。

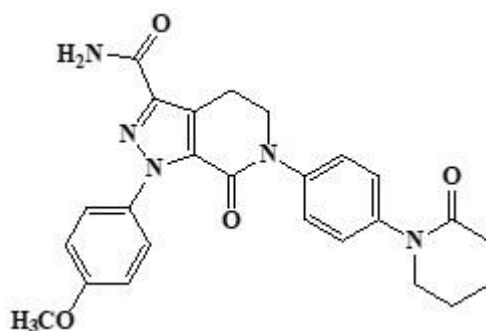
[參見特殊族群注意事項(6.8.1)]。

對於接受抗凝血治療或即將接受抗凝血治療的病人，接受椎管內介入治療前應考量效益及風險[參見特殊族群注意事項(6.8.1)]。

1 性狀

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C₂₅H₂₅N₅O₄，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。

1.1 有效成分及含量

ELIQUIS膜衣錠為口服用錠劑，每錠含有2.5毫克或5毫克apixaban。

1.2 賦形劑

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、羥丙甲纖維素、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)。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

- 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。

2 適應症

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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 建議劑量

在非瓣膜性心房纖維顫動病人中預防中風和全身性栓塞

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
- 血清肌酸酐濃度高於或等於 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[參見臨床試驗資料(12.2)]。

3.1.2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。

3.1.3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。

3.1.4 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血劑與warfarin，當INR達到可接受的範圍時，再停用注射用的抗凝血劑。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 $INR \geq 2$ 之後停止服用ELIQUIS。

從ELIQUIS轉換至warfarin以外的抗凝血劑(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以外的新抗凝血劑。

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

3.1.5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% [參見藥物動力學特性(11)]。

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[參見交互作用(7.1)]。

3.3 特殊族群用法用量

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。

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(肌酸酐廓清率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(VTEt)時，apixaban應謹慎使用；
- 在非瓣膜性心房纖維顫動(NVAF)病人中預防中風和全身性栓塞時，應調降病人的apixaban劑量為2.5毫克每日兩次。

血清肌酸酐 ≥ 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。

在肌酸酐廓清率 < 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。

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[參見藥物動力學特性(11)]。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[參見藥物動力學特性(11)]。

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。

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/注意事項(5.1.2)與副作用/不良反應(8.2)]
- 對ELIQUIS會產生嚴重過敏反應(如過敏性反應，anaphylatic reactions) [參見副作用/不良反應(8.2)]
- 併有凝血異常及臨床相關出血風險的肝病[參見特殊族群用法用量(3.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 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[參見用法用量(3.1.4)與臨床試驗資料(12.1)]。

5.1.2 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[參見用法用量(3.1.1)及副作用/不良反應(8.2)]。

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、以及非類固醇抗發炎藥(NSAIDs) [參見交互作用(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。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[參見藥效藥理特性(10.2)]。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[參見過量(9)]。

血液透析對apixaban曝藥量無顯著的影響[參見藥物動力學特性(11)]。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。

5.1.3 抗凝血劑相關性腎病 (anticoagulant-related nephropathy · ARN)

- 曾有使用抗凝血劑後發生抗凝血劑相關腎病變之上市後通報案例，其表現形式為急性腎功能損傷。
- 急性腎損傷可能發生在腎絲球功能改變或患有潛在腎臟疾病之病人，此可能與過度抗凝血及血尿相關。
- 曾有少數未患有潛在腎臟疾病之病人發生抗凝血劑相關腎病變之案例。
- 若病人出現INR超過正常值或血尿（包含微觀性血尿）之情形，應密切進行監測，包含腎功能檢測。

6 特殊族群注意事項

6.1 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

懷孕會增加血栓栓塞的風險，對於具有潛在血栓栓塞性疾病和特定高風險妊娠狀況的婦女來說，血栓栓塞的風險更高。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。

接受椎管內麻醉的女性中，在分娩或生產期間使用ELIQUIS可能會導致硬脊膜外或脊髓血腫。可考慮於生產期間使用更短效的抗凝血劑[參見特殊族群注意事項(6.8.1)]。

6.2 哺乳

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[參見臨床前安全性資料

(10.3)]。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。

6.3 有生育能力的女性與男性

需要抗凝血治療之具有生育能力的女性應與其醫師討論懷孕規劃。

具有生育能力的女性和那些有子宮異常出血的女性應評估口服抗凝血劑（包括ELIQUIS）的已知臨床顯著子宮出血（可能需要婦科手術介入）風險。

6.4 小兒

用於兒童病人的安全性及有效性尚未確立。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。

6.5 老年人

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。

6.6 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[參見藥效藥理特性(10.2)]。

不建議對具有嚴重肝功能不全(Child-Pugh C級)的病人使用ELIQUIS[參見藥效藥理特性(10.2)]。

6.7 腎功能不全

預防非瓣膜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(3.1.1)]：

- 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

對於重度腎功能不全(肌酸酐廓清率15-29毫升/分鐘)的病人，apixaban的建議劑量為2.5毫克，每日兩次 [參見特殊族群用法用量(3.3)]。

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或未接受透析治療的末期腎臟病人(ESRD；肌酸酐廓清率<15毫升/分鐘)。因此不建議使用apixaban [參見特殊族群用法用量(3.3)]。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(3.1.1)]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 [參見藥物動力學特性(11)]。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，以及預防DVT和PE復發

對於輕度至中度腎功能不全的病人，不建議調整劑量 [參見特殊族群用法用量(3.3)]。

在重度腎功能不全(肌酸酐廓清率15-29毫升/分鐘)的病人中，apixaban應謹慎使用 [參見特殊族群用法用量(3.3)]。

在末期腎臟病人(肌酸酐廓清率<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 [參見特殊族群用法用量(3.3)]。

6.8 其他族群

6.8.1 脊椎/硬膜外麻醉或穿刺

當施行椎管內麻醉(脊椎/硬膜外麻醉)或脊椎/硬膜外穿刺，接受抗血栓劑治療以預防血栓栓塞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。

6.8.2 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。

6.8.3 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。

6.8.4 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) 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、抗心脂抗體及抗 β_2 -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。

7 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栓塞事件的風險。

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% [參見用法用量(3.1.5)及藥物動力學特性(11)]。

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[參見用法用量(3.1.5)及藥物動力學特性(11)]。

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[參見藥物動力學特性(11)]。

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[參見藥物動力學特性(11)]。

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 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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/注意事項(5.1.1)]
- 出血[參見警語/注意事項(5.1.2)]
- 脊椎/硬膜外麻醉或穿刺[參見特殊族群注意事項(6.8.1)]

8.2 臨床試驗經驗

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[參見臨床試驗資料(12)]，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(併有腔室症候群)、腹膜後或伴隨致命結果。

‡ 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。

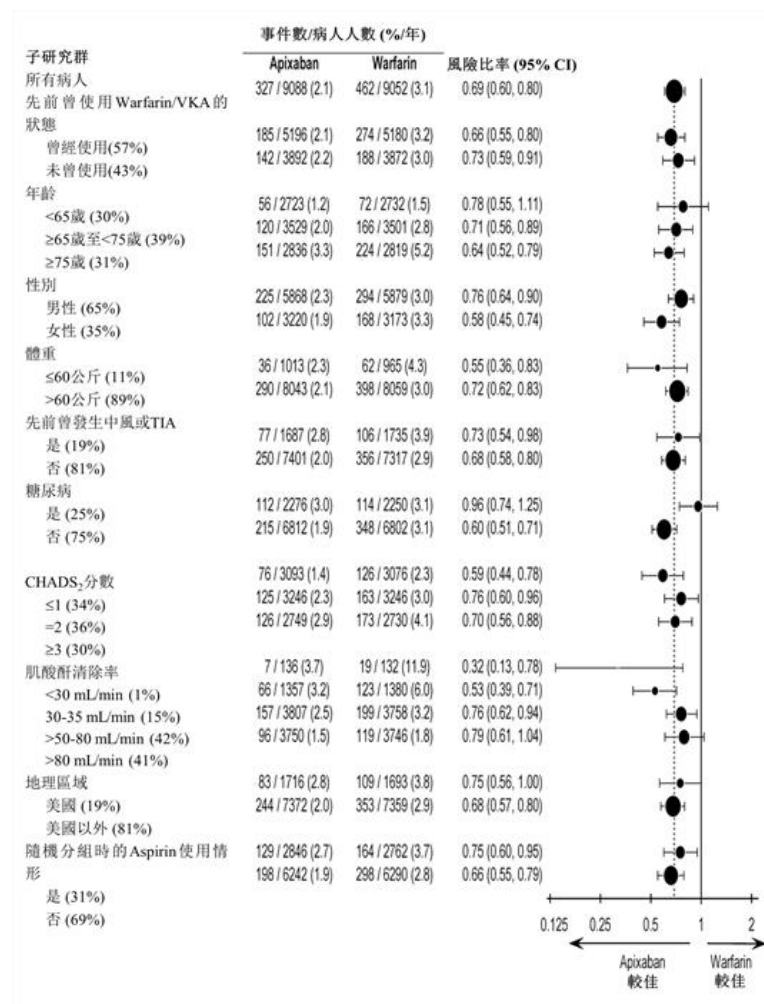
§ 根據安全性族群進行治療期分析，與敘述於第 14 節的 ITT 分析比較。

¶ 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)。

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 (%/年)	Aspirin N=2780 n (%/年)	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)	-
顱內出血	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($\geq 1\%$)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的平均曝藥期間為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/W arfarin 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屬於多項不同指標的事件。

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的平均曝藥期間約為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。

	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

胃腸道疾患：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、生殖器出血

血管性疾患：出血

皮膚與皮下組織疾患：瘀斑、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

8.3 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)。

臨床上曾有使用 [艾必克凝膜衣錠2.5毫克] 和 [艾必克凝膜衣錠5毫克] 後發生下列不良反應之報告：

腎臟及泌尿系統疾病(發生頻率未知)；血尿、抗凝血劑相關腎病變[參見警語/注意事項

5.1.3]

9 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/注意事項(5.1.2)]。

在對照性臨床試驗中，曾對健康受試者連續3至7天口服投予劑量高達每日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時的處置中，投予活性碳可能會有幫助。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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，以及凝血酶原酵素的活性。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可降低凝血酶生成作用及血栓形成作用。

10.2 藥效藥理特性

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與活化部份凝血激素時間(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活性有隨濃度而升高的現象，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。

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/注意事項(5.1.2)]，將apixaban與enoxaparin或naproxen併用時，抗FXa活性會升高50%至60%。

特殊族群

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。

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。

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。

10.3 臨床前安全性資料

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)下所達到之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裂性。

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。

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曝藥，但無胎兒出血跡象。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胚鼠/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陰道周圍出血發生率增加。並無新生大鼠出血的證據。

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AUC₀₋₂₄比率為30:1，顯示apixaban可在乳汁中蓄積。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。

11 藥物動力學特性

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毫克藥錠壓碎的形式懸浮於30毫升的水中)，其曝藥量與口服兩顆完整的5毫克藥錠的曝藥量相似。口服10毫克apixaban(以2顆5毫克藥錠壓碎與30公克蘋果泥混合的形式)，相較於使用2顆完整的5毫克藥錠，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D5W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廓清率的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的整體廓清率約為3.3公升/小時，口服投藥後的表觀半衰期約為12小時。

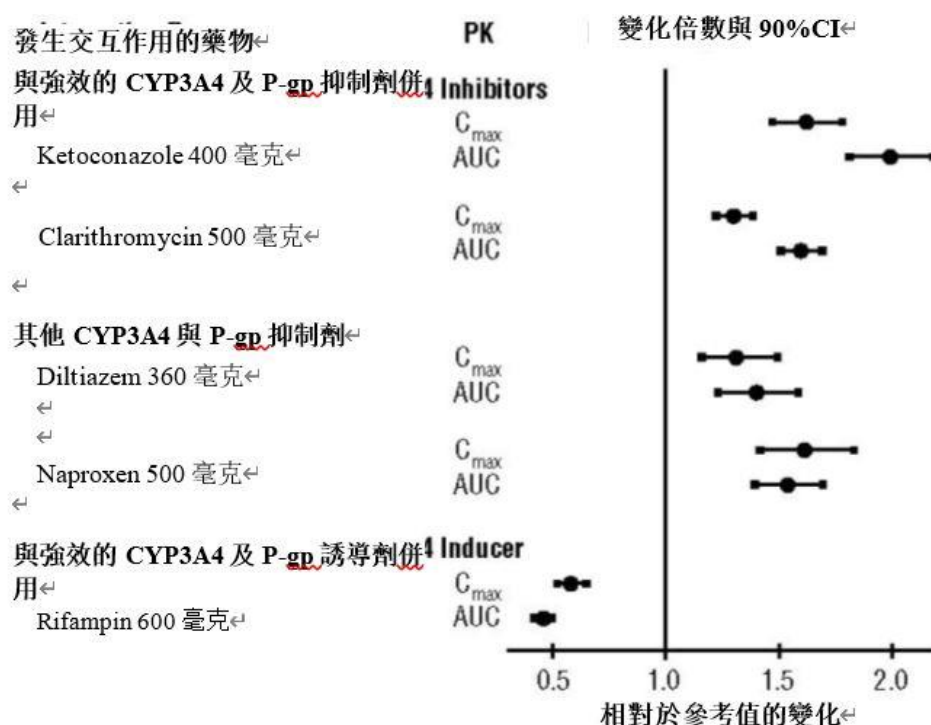
Apixaban是運輸蛋白的作用受質：P-gp及乳癌抗藥蛋白(BCRP)。

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廓清率。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/注意事項(5.1.2)與交互作用(7)]。

圖2：併用藥物對Apixaban之藥物動力學的影響



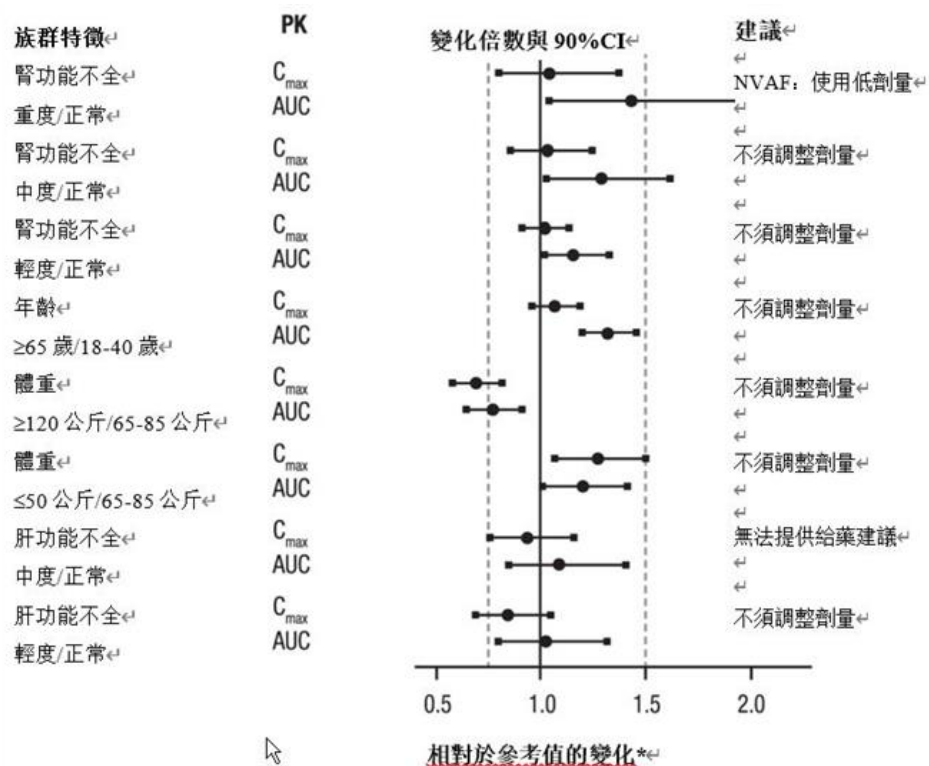
在針對健康受試者所進行的研究中，famotidine、atenolol、prasugrel與enoxaparin都不會使apixaban的藥物動力學發生有意義的改變。

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的透析廓清率約為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%)。

12 臨床試驗資料

12.1 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對發生中風及非中樞神經系統(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
- 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要優於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[參見副作用/不良反應(8.2)]。

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)

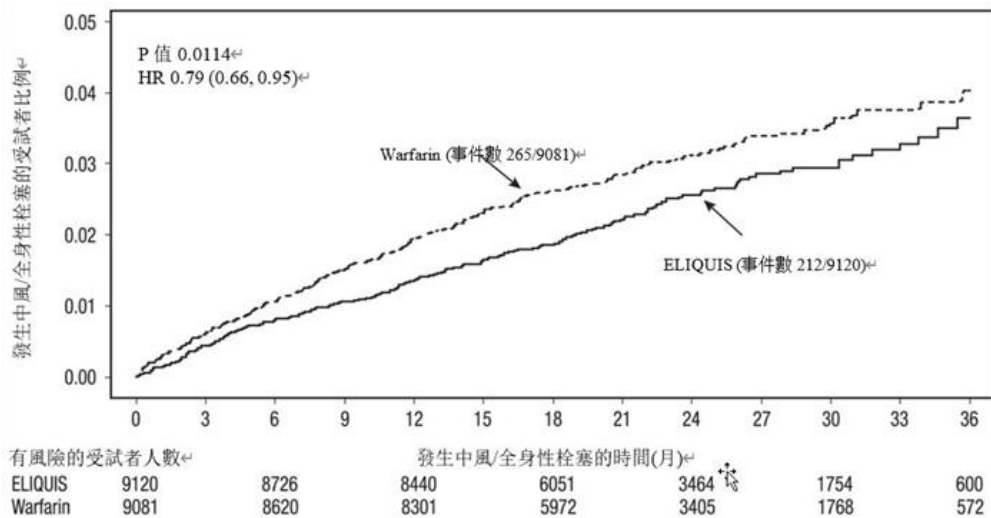
	ELIQUIS N=9120 n (%/年)	Warfarin N=9081 n (%/年)	風險比率 (95% CI)	P值
中風或全身性 栓塞	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66, 0.95)	0.01
中風	199 (1.19)	250 (1.51)	0.79 (0.65, 0.95)	

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)

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。

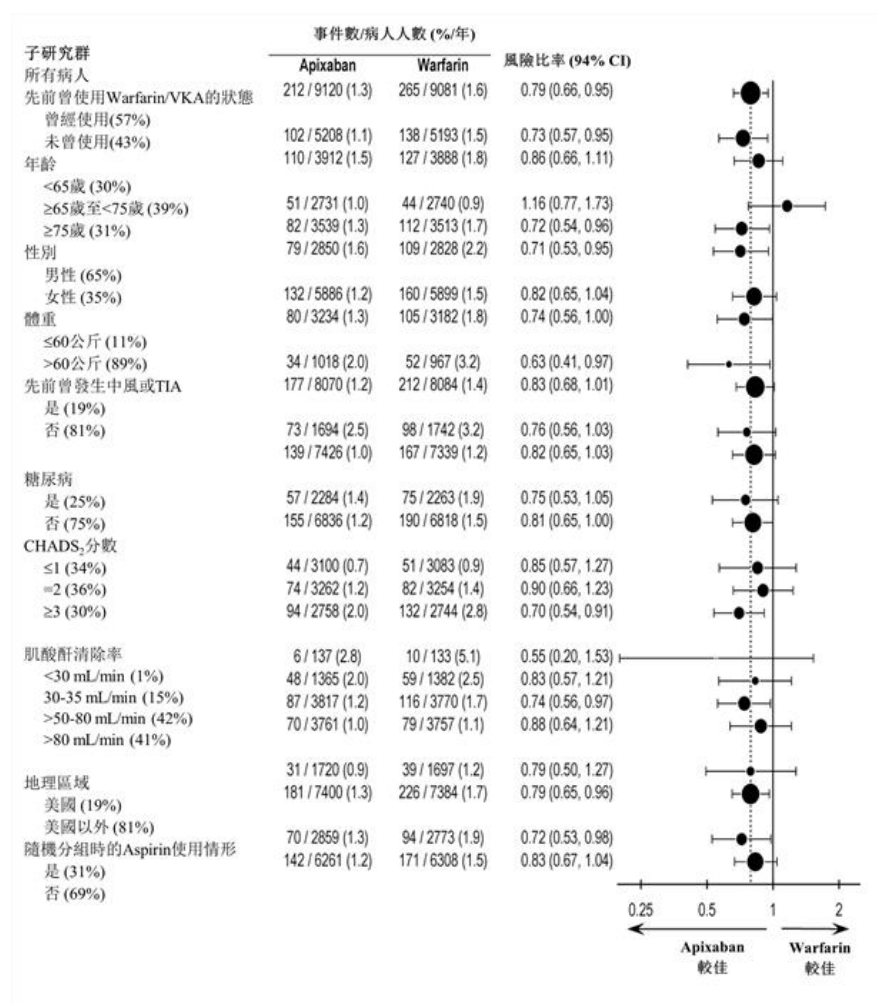
圖4：ARISTOTLE研究中首次發生中風或全身性栓塞之時間的Kaplan-Meier曲線圖(意圖治療族群)



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。

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族群中的作用，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。

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後到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%) [參見用法用量(3.1.4)]。

AVERROES

在AVERROES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，AVERROES研究便提早停止了(表8) [參見副作用/不良反應(8.2)]。

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)	-
所有導因之死 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)	-

12.2 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，以及肌酸酐廓清率<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的病人中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 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 [†]	27 (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。

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，初始靜脈血栓栓塞治療的療效一致。

AMPLIFY-EXT

以抗凝血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)	
				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
	n (%)				
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。

13 包裝及儲存

13.1 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」

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

14 病人使用須知

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/或任何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[參見特殊族群注意事項(6.8.1)]。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，或是正在餵哺母乳或想要餵哺母乳，告知他們的醫師[參見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]。
- 如果病人無法吞嚥，或需要鼻胃管，要如何服用ELIQUIS [參見特殊族群用法用量(3.3)]。
- 漏服藥物時的處置方式[參見用法用量(3.1.2)]。

15 其他

版本：USPI 202103-4(MOH20240205)

共用仿單資訊：

艾必克凝膜衣錠2.5毫克 (Eliquis Film-Coated Tablet 2.5mg)

衛部藥輸字第026124號

艾必克凝膜衣錠5毫克(Eliquis Film-Coated Tablet 5mg)

衛部藥輸字第026133號

製造廠

製造廠：Pfizer Ireland

Pharmaceuticals Unlimited
Company

Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, W12 HX57, Ireland

包裝廠：Pfizer Manufacturing
Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

二級包裝廠 (委託貼標及置入仿單)：久裕企業股份有限公司

桃園市桃園區大林里興邦路43巷2之1號4樓、3樓、1樓A區

藥商

輝瑞大藥廠股份有限公司

台北市信義區松仁路100號42、43樓