

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%。

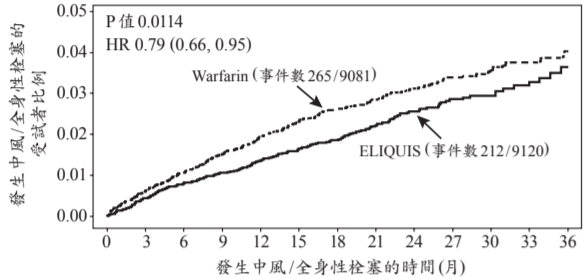
ELIQUIS在降低發生中風與全身性栓塞之風險这项主要療效指標方面的表現要優於warfarin（表7與圖4）。相對於warfarin的優越性主要可歸因於出血性中風及有出血性轉化現象之缺血性中風的發生率較warfarin組低。在這兩個藥物治療組中，單純缺血性中風的發生率大致相同。ELIQUIS組發生重大出血的病例也明顯較warfarin組少【參見不良反應(6.1)】。

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(%/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)	
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)



有風險的受試者人數

ELIQUIS 9120	8726	8440	6051	3464	1754	600
Warfarin 9081	8620	8301	5972	3405	1768	572

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

	事件數/病人數 (%/年)	Warfarin	風險比率(95% CI)
子研究			
所有患者	272 (9791.3)	265 (9851.6)	0.79(0.66,0.95)
在血管治療 Warfarin/VKA 的族群	102 (5286.11)	138 (5193.15)	0.71(0.57,0.89)
主要族群(43%)	110 (3912.115)	127 (3888.18)	0.88(0.66,1.11)
年齡			
<65歲(49%)	51 (2731.0)	44 (2760.09)	1.16(0.77,1.73)
>65歲(51%)	82 (5359.13)	112 (5311.01)	0.72(0.54,0.96)
性別			
男性(65%)	137 (5386.12)	160 (5899.15)	0.82(0.65,1.04)
女性(35%)	80 (3243.08)	105 (3452.0)	0.74(0.56,1.00)
體重			
<60公斤(17%)	34 (1018.02)	52 (967.02)	0.63(0.41,0.97)
>60公斤(83%)	177 (8070.12)	212 (8084.04)	0.83(0.68,1.01)
治療前中風/TIA			
是(19%)	73 (4042.5)	98 (732.02)	0.76(0.56,1.03)
否(81%)	139 (7820.0)	167 (7370.02)	0.82(0.65,1.03)
腎臟			
正常(52%)	57 (2284.04)	75 (2263.0)	0.75(0.53,1.05)
輕至中度(48%)	155 (6836.02)	190 (6818.0)	0.81(0.65,1.00)
CHADS ₂ 分數			
<1(14%)	44 (1008.0)	51 (865.0)	0.68(0.37,1.27)
1(30%)	74 (3023.02)	82 (3254.0)	0.80(0.64,1.23)
2(30%)	94 (2788.0)	132 (2744.0)	0.70(0.54,0.91)
3(26%)	157 (6816.0)	210 (6315.0)	0.85(0.68,1.05)
30-90ml/min(17%)	48 (1365.0)	59 (1302.0)	0.81(0.57,1.21)
>90-120ml/min(42%)	87 (3812.0)	116 (3770.0)	0.74(0.56,0.97)
>120ml/min(41%)	70 (3701.0)	79 (3757.0)	0.88(0.64,1.21)
服用藥物			
服用(10%)	31 (1720.0)	39 (1697.0)	0.79(0.50,1.27)
未服用(90%)	181 (7406.0)	226 (7384.0)	0.79(0.60,0.96)
隨機分組時 Aspirin 使用情形			
是(57%)	70 (2809.0)	94 (2771.0)	0.72(0.51,0.96)
否(43%)	142 (6281.0)	171 (6308.0)	0.83(0.67,1.04)

註：上述圖表表達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設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 後則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)】。

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。鑒於預期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)	-
心臟梗塞	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)	-

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列表。

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，落在療效能圈中 (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=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) (0.25, 0.53)
DVT*	19 (2.3)	28 (3.4)	72 (8.7)	p<0.0001
PE*	23 (2.7)	25 (3.1)	37 (4.5)	p<0.0001
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/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，請告知病人注意脊髓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 201802-2

製造廠：Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company
地 址：State Road #3, Km77.5 Humacao, Puerto Rico 00791
包裝廠：Bristol-Myers Squibb S.R.L.
地 址：Localita Fontana del Cersso, 03012 Anagni(FR), Italy.
藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地 址：新北市淡水區中正東路二段 177 號