

附件 2：仿單前後修訂對照表

變更說明	變更前圖示	變更後圖示(修改處以紅框圈起)
<p>里先安膜衣錠 15 毫克/30 毫克/60 毫克</p>	<p>5 警語及注意事項</p> <p>5.1 警語/注意事項</p> <p><u>與其他影響止血之藥品的交互作用</u> 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、其他抗血栓藥物、血栓溶解治療、選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)或血清素 - 正腎上腺素再回收抑制劑(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)、以及長期使用的非類固醇消炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) (參見第3.3節特殊族群:老年病人與第7節)。</p> <p><u>人工心臟瓣膜與中度至重度二尖瓣狹窄</u> 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。</p>	<p>5 警語及注意事項</p> <p>5.1 警語/注意事項</p> <p><u>與其他影響止血之藥品的交互作用</u> 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、其他抗血栓藥物、血栓溶解治療、選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)或血清素 - 正腎上腺素再回收抑制劑(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)、以及長期使用的非類固醇消炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) (參見第3.3節特殊族群:老年病人與第7節)。</p> <p><u>人工心臟瓣膜與中度至重度二尖瓣狹窄</u> 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。</p> <div data-bbox="1279 639 2018 852" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>抗凝血劑相關腎病變</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 </div>
	<p>7 交互作用</p> <p>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> <p><u>P 糖蛋白(P-gp)抑制劑</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Verapamil：以每日一次verapamil 240毫克的劑量服用11天時，於第10天併用單一劑量 Lixiana[®]60毫克，可使Lixiana[®]的AUC和C_{max}皆上升約53%。 Amiodarone：合併給予每日一次amiodarone 400毫克與每日一次Lixiana[®]60毫克會使AUC增加40%且使C_{max}增加66%，此數據不具臨床上的顯著性。在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中，併用和未併用amiodarone的受試者，其療效與安全性結果相近。 	<p>7 交互作用</p> <p>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> <p><u>P 糖蛋白(P-gp)抑制劑</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Verapamil：以每日一次verapamil 240毫克的劑量服用11天時，於第10天併用單一劑量 Lixiana[®]60毫克，可使Lixiana[®]的AUC和C_{max}皆上升約53%。 Amiodarone：合併給予每日一次amiodarone 400毫克與每日一次Lixiana[®]60毫克會使AUC增加40%且使C_{max}增加66%，此數據不具臨床上的顯著性。在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中，併用和未併用amiodarone的受試者，其療效與安全性結果相近。 <div data-bbox="1305 1235 2078 1294" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> Clarithromycin：Clarithromycin (500毫克，每日兩次) 合併單一劑量edoxaban 60毫克持續使用10天，在第9天edoxaban的AUC和C_{max}分別增加約 53% 和 27%。 </div>

變更說明	變更前圖示	變更後圖示(修改處以紅框圈起)										
	<p>8 副作用/不良反應</p> <p>8.1 臨床重要副作用/不良反應</p> <p><u>安全性資料摘要</u></p> <p>Lixiana®的安全性係依據兩個第三期試驗(21,105 名 NVAF 及 8,292 名 VTE (DVT 和 PE)病人)，以及上市後經驗。</p> <p>與 edoxaban 治療相關最常見的不良反應是流鼻血 (7.7%)、血尿 (6.9%) 和貧血 (5.3%)。</p> <p>出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重、甚至致命(參見第 5.1 節)。</p> <p><u>不良反應列表</u></p> <p>表 3 之不良反應來自於兩個第三期樞紐試驗的 VTE 及 NVAF 病人以及上市後階段(post-marketing setting)發現之不良反應。各項不良反應是依據系統器官類別(system organ class; SOC)及發生率區分，並採用下列慣用語：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至<1/1,00)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)。</p> <p>表 3：治療非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞時發生的不良反應列表</p> <table><tr><td>腎臟及泌尿系統疾病</td><td></td></tr><tr><td>肉眼可見之血尿/尿道出血</td><td>常見</td></tr></table>	腎臟及泌尿系統疾病		肉眼可見之血尿/尿道出血	常見	<p>8 副作用/不良反應</p> <p>8.1 臨床重要副作用/不良反應</p> <p><u>安全性資料摘要</u></p> <p>Lixiana®的安全性係依據兩個第三期試驗(21,105 名 NVAF 及 8,292 名 VTE (DVT 和 PE)病人)，以及上市後經驗。</p> <p>與 edoxaban 治療相關最常見的不良反應是流鼻血 (7.7%)、血尿 (6.9%) 和貧血 (5.3%)。</p> <p>出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重、甚至致命(參見第 5.1 節)。</p> <p><u>不良反應列表</u></p> <p>表 3 之不良反應來自於兩個第三期樞紐試驗的 VTE 及 NVAF 病人以及上市後階段(post-marketing setting)發現之不良反應。各項不良反應是依據系統器官類別(system organ class; SOC)及發生率區分，並採用下列慣用語：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至<1/1,00)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000) 和未知(無法從現有資料估計)。</p> <p>表 3：治療非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞時發生的不良反應列表</p> <table><tr><td>腎臟及泌尿系統疾病</td><td></td></tr><tr><td>肉眼可見之血尿/尿道出血</td><td>常見</td></tr><tr><td>抗凝血劑相關性腎病(Anticoagulant-related nephropathy)</td><td>未知</td></tr></table>	腎臟及泌尿系統疾病		肉眼可見之血尿/尿道出血	常見	抗凝血劑相關性腎病(Anticoagulant-related nephropathy)	未知
腎臟及泌尿系統疾病												
肉眼可見之血尿/尿道出血	常見											
腎臟及泌尿系統疾病												
肉眼可見之血尿/尿道出血	常見											
抗凝血劑相關性腎病(Anticoagulant-related nephropathy)	未知											
	<p><u>特定不良反應的說明</u></p> <p>出血後貧血</p> <p>由於 Lixiana®的藥理作用機轉，使用時可能會增加任何組織或器官有較高的潛在或明顯出血風險，而引起出血後貧血。臨床徵</p>	<p><u>特定不良反應的說明</u></p> <p>出血後貧血</p> <p>由於 Lixiana®的藥理作用機轉，使用時可能會增加任何組織或器官有較高的潛在或明顯出血風險，而引起出血後貧血。臨床徵</p>										

變更說明	變更前圖示	變更後圖示(修改處以紅框圈起)
	<p>象、症狀與嚴重程度(包括死亡)會因出血及/或貧血的部位及嚴重度或程度而有所不同(請參閱 9 節)。在臨床研究中，觀察到長期使用 Lixiana®發生粘膜出血(例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血)與貧血之情形，相較於 VKA 治療發生比率偏高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以偵測潛在出血。特定病人族群可能有較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病人及/或合併接受會影響止血作用治療的病人(請參閱 5.1 節)。經期出血可能會增加及/或延長。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或原因不明腫脹、呼吸困難與原因不明休克。</p> <p>Lixiana®曾通報發生的已知嚴重出血併發症包括腔室症候群與因灌流不足引起的腎衰竭。因此，在為接受抗凝血治療的病人進行評估時，均應考量出血的可能性。</p>	<p>象、症狀與嚴重程度(包括死亡)會因出血及/或貧血的部位及嚴重度或程度而有所不同(請參閱 9 節)。在臨床研究中，觀察到長期使用 Lixiana®發生粘膜出血(例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血)與貧血之情形，相較於 VKA 治療發生比率偏高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以偵測潛在出血。特定病人族群可能有較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病人及/或合併接受會影響止血作用治療的病人(請參閱 5.1 節)。經期出血可能會增加及/或延長。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或原因不明腫脹、呼吸困難與原因不明休克。</p> <p>Lixiana®曾通報發生的已知嚴重出血併發症包括腔室症候群與因灌流不足引起的腎衰竭或抗凝血劑相關性腎病(Anticoagulant-related nephropathy)。因此，在為接受抗凝血治療的病人進行評估時，均應考量出血的可能性。</p>
	<p>8.3 上市後經驗 <u>疑似不良反應的通報</u></p> <p>在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要。這能讓藥品的效益/風險特性持續受到監測。醫護人員應對任何疑似不良反應，透過國家的通報系統進行通報。</p>	<p>8.3 上市後經驗 <u>疑似不良反應的通報</u></p> <p>在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要。這能讓藥品的效益/風險特性持續受到監測。醫護人員應對任何疑似不良反應，透過國家的通報系統進行通報。</p> <p>臨床上曾有使用 Lixiana®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 (見警語及注意事項)。</p>
	<p>15 其他 內文修訂日期 SmPC 26Nov2020 更新+ JPPI 25Aug2021 更新</p>	<p>15 其他 內文修訂日期 SmPC 26Jul2023 更新+ JPPI 25Aug2021 更新</p>