核准日期：2023年04月04日
修改日期：2023年06月26日

東瑞制藥 DAWNRAYS

利伐沙班片说明书

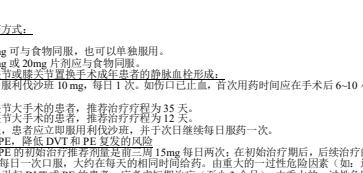
请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警示语

A.提前停用利伐沙班将使血栓栓塞事件风险升高：
提前停用任何口服抗凝剂包括利伐沙班，将使血栓栓塞事件风险升高。为降低这种风险，如因病理性出血或已完成治疗之外的原因必须提前停用利伐沙班时，需考虑给予另一种抗凝剂。
B.脊柱硬膜外血肿：
在接受硬膜外麻醉或脊椎穿刺时接受利伐沙班治疗的患者中发生过脊柱硬膜外血肿，这些血肿可能导致长期或永久性瘫痪。在安排患者接受脊柱手术时需考虑这些风险。可能使这些患者发生硬膜外或脊柱出血风险升高的因素包括，使用置管导管，同时使用影响止血的其他药物，例如非甾体类抗炎药（NSAIDs）、血小板抑制剂、其他抗凝剂；创伤性或反复的硬膜外或脊椎穿刺史；脊柱畸形或脊柱手术史。利伐沙班治药与椎管内手术的最佳间隔时间尚不清楚（参见【不良反应】）。
需对患者进行密切观察，以发现神经功能损伤的体征及症状。如果发现神经功能损伤，必须进行紧急治疗。对于已经或即将接受抗凝治疗以预防血栓的患者，在进行硬膜外麻醉或脊椎穿刺前应进行获益与风险评估（参见【注意事项】脊椎穿刺/硬膜外麻醉）。

【药品名称】
通用名称：利伐沙班片
英文名称：Rivaroxaban Tablets
汉语拼音：Lifashaban Pian

【成份】
本品活性成份为利伐沙班。
化学名称：5-氯-*N*-[((5*S*)-2-氧代-3-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,3-恶唑烷-5-基)甲基]噻吩-2-甲酰胺



分子式：$C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$
分子量：435.89

【性状】
本品为棕红色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】
1. 用于择期髋关节或膝关节置换手术成年患者，以预防静脉血栓形成（VTE）。
2. 用于治疗成人深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE）；在完成至少6个月初始治疗后DVT和/或PE复发风险持续存在的患者中，用于降低DVT和/或PE复发的风险。。血流动力学不稳定PE患者参见【注意事项】。
3. 用于儿科有一种或多种危险因素（例如：充血性心力衰竭、高血压、年龄≥75岁、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作病史）的非瓣膜性房颤成年患者，以降低卒中和体循环栓塞的风险。

在使用华法林治疗控制良好的条件下，与华法林相比，利伐沙班在降低卒中及体循环栓塞风险方面相对有效性的数据有限。

【规格】
20mg

【用法用量】
利伐沙班给药方式：
口服。
利伐沙班 10mg 可与食物同服，也可以单独服用。
利伐沙班 15mg 或 20mg 片剂应与食物同服。
预防择期髋关节或膝关节置换手术成年患者的静脉血栓形成：
推荐剂量为口服利伐沙班 10 mg，每日 1 次。如伤口已止血，首次用药时间应在手术后 6-10 小时之间。
对于接受髋关节大手术的患者，推荐治疗疗程为 35 天。
对于接受膝关节大手术的患者，推荐治疗疗程为 12 天。
如果发生漏服，患者应立即服用利伐沙班，并于次日继续每日服药一次。
治疗 DVT 和 PE，降低 DVT 和 PE 复发的风险
监控 DVT 和 PE 的初期治疗推荐剂量是前二周 15mg 每日两次；在初始治疗期后，后续治疗的推荐剂量为 20mg 每日一次口服，大约在每天的相同时间给药。由重大的一过性危险因素（如：近期大手术或创伤）引起 DVT 或 PE 的患者，应考虑短期治疗（至少 3 个月）。由重大的一过性危险因素之外的其他原因引起 DVT 或 PE 的患者、无偶因的 DVT 或 PE 患者、或有复发性 DVT 或 PE 史的患者，应考虑给予较长时间的治疗。
对于完成至少 6 个月标准抗凝治疗后持续存在 DVT 和/或 PE 风险的患者，为降低 DVT 和/或 PE 复发风险，推荐利伐沙班 10mg，每日一次口服。对于 DVT 或 PE 复发风险高的患者（例如有复杂并发症的患者，或接受利伐沙班 10mg 每日一次但出现 DVT 或 PE 复发的患者），应考虑利伐沙班 20 mg 每日一次。
在谨慎评估治疗获益与出血风险之后，应根据个体情况确定治疗持续时间和选择剂量（参见【注意事项】）。如表 1 所示。

表 1. 利伐沙班片用于 DVT 和 PE 的给药方案

	时间段	给药方案	总日剂量
治疗和降低 DVT 和 PE 复发的风险	第 1 天-第 21 天	15 mg，每日两次	30 mg
	从第 22 天起	20 mg，每日一次	20 mg
降低 DVT 和 PE 复发的风险	完成至少 6 个月 DVT 或 PE 治疗后	10 mg 每日一次，或 20 mg 每日一次	10 mg 或 20 mg

如果在 15mg 每日两次治疗期间（第 1 - 21 天）发生漏服，患者应立即服用利伐沙班，以确保每日服用 30mg 利伐沙班。这种情况下可能需一次服用两片 15mg 片剂。之后，应依照用药建议继续接受常规的 15mg 每日两次给药。
如果在 20mg 每日一次治疗期间发生漏服，患者应立即服用利伐沙班，并于次日依照推荐剂量继续接受每日一次给药。避免为了弥补漏服的剂量而在一日之内将剂量加倍。
用于非瓣膜性房颤成年患者，降低卒中和体循环栓塞的风险
推荐剂量是 20mg 每日一次，该剂量同时也是最大推荐剂量，对于低体重和高龄（>75 岁）的患者，医师可根据患者的情况，酌情使用 15mg 每日一次。
在利伐沙班预防卒中和体循环栓塞的获益大于出血风险的情况下，应接受长期治疗（参见【注意事项】）。
如果发生漏服，患者应立即服用利伐沙班，并于次日继续接受每日一次给药。不应为了弥补漏服的剂量而在一日之内将剂量加倍。
因手术及其他干预治疗而停药
如果为了降低手术或其他干预过程的出血风险而必须停止抗凝治疗，则必须在干预前的至少 24 小时停止使用利伐沙班，以降低出血风险。在决定是否将某个干预过程延迟至利伐沙班最后一次给药 24 小时后时，必须权衡出血风险的升高与干预治疗的紧迫性。考虑到利伐沙班起效快，在手术或其他干预过程之后，一旦确定已充分止血，应该立即重新使用利伐沙班。如果在手术干预期间或之后无法服用口服药物，考虑给予非口服抗凝剂。
给药选择
对于不能整片吞服的患者，可在服药前将 10mg、15mg 或 20mg 利伐沙班片压碎，与苹果酱混合后立即口服。在给予压碎的利伐沙班片 15mg 或 20mg 片剂后，应当立即进食。
通过鼻胃管(NG)或胃饲管给药：当确定胃管在胃内的位置后，可将 10mg、15mg 或 20mg 利伐沙班片压碎，与 50mL 水混合成混悬液，通过鼻胃管或胃饲管给药。由于利伐沙班的吸收依赖于药物释放的部位，应避免在胃远端给药，因为在胃远端给药可能会使药物吸收下降，从而降低药物的暴露量。在给予压碎的利伐沙班 15mg 或 20mg 片剂后，应当立即通过肠内营养方式给予食物。
压碎的 10mg、15 mg 或 20 mg 利伐沙班片在水或苹果酱中可稳定长达 4 小时。体外相容性研究表明，利伐沙班没有从混悬液中吸附至 PVC 或非胶鼻胃管。
从维生素 K 拮抗剂（VKA）转换为利伐沙班
对降低罕见的卒中和体循环栓塞风险的患者，应停用 VKA，在国际标准化比值(INR)≤3.0 时，开始利伐沙班治疗。
对治疗 DVT 和 PE，降低 DVT 和 PE 复发风险的患者，应停用 VKA，在国际标准化比值（INR）≤2.5 时，开始利伐沙班治疗。
将患者接受的治疗从 VKA 转换为利伐沙班时，INR 值会出现假性升高，但并不是衡量利伐沙班抗凝活性的有效指标，因此，不建议使用 INR 来评价利伐沙班的抗凝活性。
从利伐沙班转换为维生素 K 拮抗剂（VKA）
利伐沙班转换为 VKA 期间可能出现抗凝不充分的情况。转换为任何其他抗凝剂的过程中都应确保持续充分抗凝作用。应注意利伐沙班可促进 INR 升高。
对于从利伐沙班转换为 VKA 的患者，应联用 VKA 和利伐沙班，直至 INR≥2.0。在转换期的前两天，应使用 VKA 的标准起始剂量，随后根据 INR 检查结果调整 VKA 的给药剂量。患者取用利伐沙班与 VKA 时，检测 INR 应在利伐沙班给药 24 小时后，下一次利伐沙班给药之前进行。停用利伐沙班后，至少在末次给药 24 小时后，可检测到可靠的 INR 值。
从非口服抗凝剂转换为利伐沙班
对正在接受非口服抗凝剂的患者，非持续给药的（例如皮下注射低分子肝素），应在下一次预定给药时停用非口服抗凝剂，并于 0～2 小时前开始服用利伐沙班，持续给药的（例如普通肝素静脉给药），应在停药时开始服用利伐沙班。
从利伐沙班转换为非口服抗凝剂
停用利伐沙班，并在利伐沙班下一次预定给药时间时给予首剂非口服抗凝剂。
特殊人群
肾功能损害的患者
轻度肾功能损害(肌酐清除率 CrCl：50-80mL/min)的患者，无需调整利伐沙班剂量。
中度（肌酐清除率 30 - 49mL/min）或重度肾功能损害（肌酐清除率 <30mL/min）患者，推荐如下使用：
-对于择期髋关节或膝关节置换术的成年患者以预防静脉血栓形成时，中度肾功能损害（肌酐清除率 30 - 49mL/min）者无需调整剂量。避免在 CrCl<30mL/min 的患者中使用利伐沙班。
-用于治疗 DVT 和 PE，降低 DVT 和 PE 复发的风险时；对于中度肾功能损害（肌酐清除率 30 - 49mL/min）患者，前二周，患者应接受 15 mg 每日两次。此后，当推荐剂量为 20mg 每日一次时，如果评估出患者的出血风险超过 DVT 及 PE 复发的风险，必须考虑将剂量从 20mg 每日一次，降为 15mg 每日一次。使用 15mg 的建议基于 PK 模型，尚无临床研究。当推荐剂量为 10mg 每日一次时，不需要调整推荐剂量。在 CrCl<30mL/min 的患者中应避免使用利伐沙班。
-用于非瓣膜性房颤成年患者以降低卒中和体循环栓塞风险时，推荐剂量为 15mg 每日一次。肌酐清除率<15mL/min 的患者避免使用利伐沙班。
肝功能损害的患者
有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者，包括达到 Child Pugh B 级和 C 级的肝硬化患者，禁用利伐沙班。
性别
无需调整剂量。
使受心脏复律的非瓣膜性房颤成年患者
需要心脏复律的患者可以开始或继续服用利伐沙班。
对于既往未使用过抗凝剂治疗且接受经食道超声心动图（TEE）引导下的心脏复律治疗的患者，应至少在心脏复律前4小时开始服用利伐沙班，以保证充分抗凝。对于所有患者，在进行心脏复律之前应确认患者已经预先服用利伐沙班。对接受心脏复律的患者，在决定何时启动抗凝治疗方面应考虑已有的指南推荐。
【不良反应】
以下不良反应同时在本说明书的其他章节讨论：
在非瓣膜性房颤患者中提前停药后早中风险升高（参见【警示语】及【注意事项】）
脊柱/硬膜外血肿（参见【警示语】及【注意事项】）

临床试验
由于临床试验实施的条件不同，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能与在另一种药物的临床试验中观察到的发生率直接对比，且可能无法反映临床实践中观察到的发生率。
在针对已获批的适应症的临床开发期间，有 18560 名患者使用利伐沙班。包括 7111 名接受利伐沙班 15mg 或 20mg 口服，每日一次治疗，平均持续 19 个月（55 58 名持续 12 个月以及 2512 名持续 24 个月）以降低非瓣膜性房颤卒中及体循环栓塞风险的患者（ROCKET AF）；6962 名接受利伐沙班 15mg 口服，每日两次，持续三周，之后 20mg 口服，每日一次（EINSTEIN DVT、EINSTEIN PE），或接受 10mg 或 20mg 口服，每日一次（EINSTEIN Extension、Einstein Choice）以治疗 DVT 和 PE，并降低 DVT 和/或 PE 复发风险的患者；4487 名接受利伐沙班 10mg 口服，每日一次治疗以预防髋关节或膝关节置换手术后 DVT 的患者（RECORD 1-3）。

出血：
使用利伐沙班时最常见的不良反应为出血（参见【注意事项】）。
用于非瓣膜性房颤成年患者，降低卒中和体循环栓塞的风险
在 ROCKET AF 试验研究中，与永久性停药相关的最常见的不良反应为出血事件，发生率为利伐沙班组 4.3%、华法林组 1.1%。在两个治疗组中因非出血不良事件而停药的发生率接近。表 2 显示了在 ROCKET AF 研究中经历各种类型出血事件的患者人数。

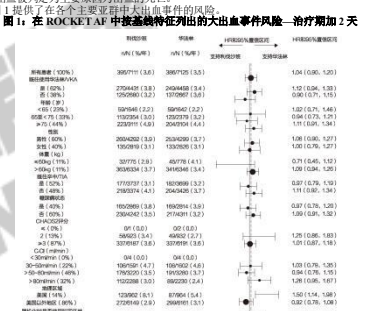
表 2：在 ROCKET AF*研究中的出血事件 治疗期 2 天

参数	利伐沙班 N=7111 n（%/年）†	华法林 N=7125 n（%/年）†	利伐沙班与华法林相比 HR（95% CI）*
大出血†	395（3.6）	386（3.5）	1.04（0.90，1.20）
颅内出血（ICH）‡	55（0.5）	84（0.7）	0.67（0.47，0.93）
出血性卒中‡§	36（0.3）	58（0.5）	0.63（0.42，0.96）
其他 ICH	19（0.2）	26（0.2）	0.74（0.41，1.34）
胃肠道出血（GI）¶	221（2.0）	140（1.2）	1.61（1.30，1.99）
致死性出血*	27（0.2）	55（0.5）	0.50（0.31，0.79）
ICH	24（0.2）	42（0.4）	0.58（0.35，0.96）
非颅内出血	3（0.0）	13（0.1）	0.23（0.07，0.82）

缩略语：HR=风险比，CI=置信区间，CRNM=具有临床意义的非重大。
* 对于所有子类型的大出血事件，单个患者仅计数一次，但是，患者可能有归属于多个子类型的事件。这些事件发生在治疗期间或停止治疗的 2 天内。
† 定义为与血红蛋白降低≥2 g/dL、输注≥2 单位浓缩红细胞或全血、重要部位出血或与致死性结果有关的临床上明显的出血。
‡ 颅内出血事件包括脑实质内、脑室内、硬膜下、蛛网膜下腔和/或硬膜外血肿。
§ 在本表中，出血性卒中特定指的是治疗期加 2 天内患者的非创伤性脑实质内和/或脑室内血肿。
¶ 胃肠出血事件包括上消化道、下消化道和直肠出血。
* 致死性出血被判定为主要原因为出血的死亡。

图 1 提供了在各个主要亚群中大出血事件的风险。

图 1：在 ROCKET AF 中按基线特征列出的大出血事件风险 - 治疗期加 2 天



注释：上图提供了在各个亚组中的影响。所有这些亚组分类都为基线特征并且都是预先设定的（糖尿病状态不是预先设定的，而是 CHADS2 评分的一个标准）。给出的 95%置信区间没有考虑实施了多少比较，也没有反映出其他因素调整后对该因素的影响。不应过分解读组间的表观同质性或异质性。

治疗深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）；降低 DVT 和 PE 复发的风险
EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究
在汇总的 EINSTEIN DE 临床研究中，导致永久性停药的最常见的不良反应为出血事件，利伐沙班相比依诺肝素/维生素 K 拮抗剂（VKA）的发生率分别为 1.7%比 1.5%。接受利伐沙班治疗的患者平均疗程为 208 天，接受依诺肝素/VKA 治疗的患者平均疗程为 204 天。表 3 显示了 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究的汇总分析中经历大出血事件的患者人数。

表 3. EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 临床试验研究中大出血分析中的大出血事件*

参数	利伐沙班† N = 4130 n（%）	依诺肝素/VKA† N = 4116 n（%）
大出血事件	40 (1.0)	72 (1.7)
致死性出血	3 (<0.1)	8 (0.2)
颅内	2 (<0.1)	4 (<0.1)
非致死性重要器官出血	10 (0.2)	29 (0.7)
颅内‡	3 (<0.1)	10 (0.2)
腹膜后‡	1 (<0.1)	8 (0.2)
眼内‡	3 (<0.1)	2 (<0.1)
关节内‡	0	4 (<0.1)
非致死性非重要器官出血§	27 (0.7)	37 (0.9)
Hb 降低≥2g/dL	28 (0.7)	42 (1.0)
输注≥2 单位的全血或浓缩红细胞	18 (0.4)	25 (0.6)
临床相关的非大出血	357 (8.6)	357 (8.7)
任何出血	1169 (28.3)	1153 (28.0)

* 在随机分配之后开直至最后一次研究药物给药的 2 天内发生的出血事件。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的事件，该患者在同一类别中仅计算一次。
† EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中的治疗计划：利伐沙班 15mg，每日两次，持续三周，之后 20mg 口服，每日一次；依诺肝素/VKA[依诺肝素：1 mg/kg 每日两次，VKA：个体化调整剂量以实现目标 INR 2.5（范围：2.0-3.0）]。
‡ 在任何汇总的治疗组中至少≥2 名受试者发生治疗中出现的大出血事件。
§ 流成 Hb 降低≥2 g/dL 及/或输注≥2 单位的全血或浓缩红细胞的大出血，致死性或重要器官内的大出血除外。

EINSTEIN Extension 研究
在 EINSTEIN Extension 临床研究中，导致永久性停药的最常见的不良反应为出血事件，在利伐沙班组中的发生率为 1.8%。相比之下安慰剂治疗组发生率为0.2%。利伐沙班组及安慰剂治疗组的平均疗程为 190 天。表 4 显示了 EINSTEIN Extension 研究中经历大出血事件的患者人数。

表 4. EINSTEIN Extension 临床试验研究中的出血事件*

参数	利伐沙班 20 mg N = 598 n（%）	安慰剂 N = 590 n（%）
大出血事件†	4 (0.7)	0
Hb 降低≥2 g/dL	4 (0.7)	0
输注≥2 单位的全血或浓缩红细胞	2 (0.3)	0
胃肠道	3 (0.5)	0
月经过多	1 (0.2)	0
临床相关的非大出血	32 (5.4)	7 (1.2)
任何出血	104 (17.4)	63 (10.7)

* 在随机分配之后开直至最后一次研究药物给药的 2 天内发生的出血事件。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的事件，该患者在同一类别中仅计算一次。
† 治疗计划：利伐沙班 20mg，每日一次；匹配安慰剂，每日一次。
‡ 未发生致死性或重要器官内出血事件。

EINSTEIN Choice 研究
在 EINSTEIN Choice 临床研究中，导致永久性停药的最常见的不良反应为出血事件，在利伐沙班 10mg 组中的发生率为 1%。相比之下利伐沙班 20mg 治疗组的发生率为 2%。而乙酰水杨酸（阿司匹林）100mg 组为 1%。利伐沙班 10mg 治疗组患者及阿司匹林 100mg 治疗组患者的平均疗程分别为 293 天和 286 天。表 5 显示了 EINSTEIN Choice 研究中经历大出血事件的患者人数。

表 5：EINSTEIN CHOICE 研究中的出血事件*

参数	利伐沙班 10 mg N=1107 n（%）	利伐沙班 20 mg N=1107 n（%）	乙酰水杨酸（阿司匹林） 100 mg N=1131 n（%）
大出血事件	5 (0.4)	6 (0.5)	3 (0.3)
致死性出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
非致死性重要器官出血	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (<0.1)
非致死性非重要器官出血†	3 (0.3)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
临床相关的非大出血（CRNM）出血‡	22 (2.0)	30 (2.7)	20 (1.8)
任何出血	151 (13.4)	188 (17.0)	138 (12.2)

* 在随机分配之后开直至最后一次研究药物给药的 2 天内发生的出血事件。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的事件，该患者在同一类别中仅计算一次。
† 治疗计划：利伐沙班 10 mg 或 20mg 每日一次或阿司匹林 100 mg，每日一次。
‡ 非致死性或非重要器官内的大出血，但造成 Hb 降低≥2 g/dL 和/或输注≥2 单位全血或浓缩红细胞。临床明显且不符合大出血标准的出血，但与医疗干预、手术期间诱导、暂时停止治疗、患者感到不适以及可茶活动影响相关。

在髋关节置换手术后预防深静脉血栓形成
在 RECORD 临床试验中，导致永久性停药的不良反应的总体发生率在利伐沙班组中为 3.7%。表 6 中列出在 RECORD 临床试验的患者中观察到的大出血事件发生率及任何出血事件。

表 6. 在接受髋关节及膝关节置换手术的患者中的出血事件（RECORD 1-3）

	利伐沙班 10mg	依诺肝素
所有接受治疗的患者	**N=4487 n（%）**	**N=4524 n（%）**
大出血事件	14 (0.3)	9 (0.2)
致死性出血	1 (<0.1)	0
重要器官出血	2 (<0.1)	3 (0.1)
需要重新手术的出血	7 (0.2)	5 (0.1)
需要输注≥2 单位全血或浓缩红细胞的手术部位以外的出血	4 (0.1)	1 (<0.1)
任何出血事件†	261 (5.8)	251 (5.6)
髋关节手术研究	**N = 3281 n（%）**	**N = 3298 n（%）**
大出血事件	7 (0.2)	3 (0.1)
致死性出血	1 (<0.1)	0
重要器官出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
需要重新手术的出血	2 (0.1)	1 (<0.1)
需要输注≥2 单位全血或浓缩红细胞的手术部位以外的出血	3 (0.1)	1 (<0.1)
任何出血事件†	201 (6.1)	191 (5.8)
膝关节手术研究	**N = 1206 n（%）**	**N = 1226 n（%）**
大出血事件	7 (0.6)	6 (0.5)
致死性出血	0	0
重要器官出血	1 (0.1)	2 (0.2)
需要重新手术的出血	5 (0.4)	4 (0.3)
需要输注≥2 单位全血或浓缩红细胞的手术部位以外的出血	1 (0.1)	0
任何出血事件†	60 (5.0)	60 (4.9)

* 在第一剂双目给药可用药（可能在活性药物给药之前）之后的任何时间直至最后一剂双目研究用药的两天内发生的出血事件。患者可能有不止一例事件。
† 包括 RECORD 2 的安慰剂对照阶段，依诺肝素的剂量为 40mg 每日一次（RECORD 1-3）
‡ 包括大出血事件
在利伐沙班治疗后，大多数大出血（≥60%）发生于手术后的第一周内。

其他不良反应
在 EINSTEIN Extension 研究中，接受利伐沙班治疗的患者报告的≥1%非出血性不良反应参见表 7。

表 7. 在 EINSTEIN Extension 临床试验研究中，接受利伐沙班治疗的患者中报告的≥1%的其他不良反应*

器官分类 首选术语	利伐沙班 N = 598 n（%）	安慰剂 N = 590 n（%）
胃肠道疾病		
上腹部疼痛	10 (1.7)	1 (0.2)
恶心不良	8 (1.3)	4 (0.7)
牙痛	6 (1.0)	0
全身性疾病及给药部位疾病		
疲劳	6 (1.0)	3 (0.5)
感染及侵染性疾病		
鼻窦炎	7 (1.2)	3 (0.5)
尿道感染	7 (1.2)	3 (0.5)
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
背痛	22 (3.7)	7 (1.2)
骨关节炎	10 (1.7)	5 (0.8)
呼吸、胸腔及纵隔疾病		
口咽痛	6 (1.0)	2 (0.3)
ICH	24（0.2）	42（0.4）	0.58（0.35，0.96）
非颅内出血	3（0.0）	13（0.1）	0.23（0.07，0.82）

缩略语：HR=风险比，CI=置信区间，CRNM=具有临床意义的非重大。
* 对于所有子类型的大出血事件，单个患者仅计数一次，但是，患者可能有归属于多个子类型的事件。这些事件发生在治疗期间或停止治疗的 2 天内。
† 定义为与血红蛋白降低≥2 g/dL、输注≥2 单位浓缩红细胞或全血、重要部位出血或与致死性结果有关的临床上明显的出血。
‡ 颅内出血事件包括脑实质内、脑室内、硬膜下、蛛网膜下腔和/或硬膜外血肿。
§ 在本表中，出血性卒中特定指的是治疗期加 2 天内患者的非创伤性脑实质内和/或脑室内血肿。
¶ 胃肠出血事件包括上消化道、下消化道和直肠出血。
* 致死性出血被判定为主要原因为出血的死亡。

图 1 提供了在各个主要亚群中大出血事件的风险。

图 1：在 ROCKET AF 中按基线特征列出的大出血事件风险 - 治疗期加 2 天

注释：上图提供了在各个亚组中的影响。所有这些亚组分类都为基线特征并且都是预先设定的（糖尿病状态不是预先设定的，而是 CHADS2 评分的一个标准）。给出的 95%置信区间没有考虑实施了多少比较，也没有反映出其他因素调整后对该因素的影响。不应过分解读组间的表观同质性或异质性。

治疗深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）；降低 DVT 和 PE 复发的风险
EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究
在汇总的 EINSTEIN DE 临床研究中，导致永久性停药的最常见的不良反应为出血事件，利伐沙班相比依诺肝素/维生素 K 拮抗剂（VKA）的发生率分别为 1.7%比 1.5%。接受利伐沙班治疗的患者平均疗程为 208 天，接受依诺肝素/VKA 治疗的患者平均疗程为 204 天。表 3 显示了 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究的汇总分析中经历大出血事件的患者人数。

表 3. EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 临床试验研究中大出血分析中的大出血事件*

参数	利伐沙班† N = 4130 n（%）	依诺肝素/VKA† N = 4116 n（%）
大出血事件	40 (1.0)	72 (1.7)
致死性出血	3 (<0.1)	8 (0.2)
颅内	2 (<0.1)	4 (<0.1)
非致死性重要器官出血	10 (0.2)	29 (0.7)
颅内‡	3 (<0.1)	10 (0.2)
腹膜后‡	1 (<0.1)	8 (0.2)
眼内‡	3 (<0.1)	2 (<0.1)
关节内‡	0	4 (<0.1)
非致死性非重要器官出血§	27 (0.7)	37 (0.9)
Hb 降低≥2g/dL	28 (0.7)	42 (1.0)
输注≥2 单位的全血或浓缩红细胞	18 (0.4)	25 (0.6)
临床相关的非大出血	357 (8.6)	357 (8.7)
任何出血	1169 (28.3)	1153 (28.0)

* 在随机分配之后开直至最后一次研究药物给药的 2 天内发生的出血事件。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的事件，该患者在同一类别中仅计算一次。
† EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中的治疗计划：利伐沙班 15mg，每日两次，持续三周，之后 20mg 口服，每日一次；依诺肝素/VKA[依诺肝素：1 mg/kg 每日两次，VKA：个体化调整剂量以实现目标 INR 2.5（范围：2.0-3.0）]。
‡ 在任何汇总的治疗组中至少≥2 名受试者发生治疗中出现的大出血事件。
§ 流成 Hb 降低≥2 g/dL 及/或输注≥2 单位的全血或浓缩红细胞的大出血，致死性或重要器官内的大出血除外。

EINSTEIN Extension 研究
在 EINSTEIN Extension 临床研究中，导致永久性停药的最常见的不良反应为出血事件，在利伐沙班组中的发生率为 1.8%。相比之下安慰剂治疗组发生率为0.2%。利伐沙班组及安慰剂治疗组的平均疗程为 190 天。表 4 显示了 EINSTEIN Extension 研究中经历大出血事件的患者人数。

表 4. EINSTEIN Extension 临床试验研究中的出血事件*

参数	利伐沙班 20 mg N = 598 n（%）	安慰剂 N = 590 n（%）
大出血事件†	4 (0.7)	0
Hb 降低≥2 g/dL	4 (0.7)	0
输注≥2 单位的全血或浓缩红细胞	2 (0.3)	0
胃肠道	3 (0.5)	0
月经过多	1 (0.2)	0
临床相关的非大出血	32 (5.4)	7 (1.2)
任何出血	104 (17.4)	63 (10.7)

* 在随机分配之后开直至最后一次研究药物给药的 2 天内发生的出血事件。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的事件，该患者在同一类别中仅计算一次。
† 治疗计划：利伐沙班 20mg，每日一次；匹配安慰剂，每日一次。
‡ 未发生致死性或重要器官内出血事件。

EINSTEIN Choice 研究
在 EINSTEIN Choice 临床研究中，导致永久性停药的最常见的不良反应为出血事件，在利伐沙班 10mg 组中的发生率为 1%。相比之下利伐沙班 20mg 治疗组的发生率为 2%。而乙酰水杨酸（阿司匹林）100mg 组为 1%。利伐沙班 10mg 治疗组患者及阿司匹林 100mg 治疗组患者的平均疗程分别为 293 天和 286 天。表 5 显示了 EINSTEIN Choice 研究中经历大出血事件的患者人数。

表 5：EINSTEIN CHOICE 研究中的出血事件*

参数	利伐沙班 10 mg N=1107 n（%）	利伐沙班 20 mg N=1107 n（%）	乙酰水杨酸（阿司匹林） 100 mg N=1131 n（%）
大出血事件	5 (0.4)	6 (0.5)	3 (0.3)
致死性出血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
非致死性重要器官出血	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (<0.1)
非致死性非重要器官出血†	3 (0.3)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
临床相关的非大出血（CRNM）出血‡	22 (2.0)	30 (2.7)	20 (1.8)
任何出血	151 (13.4)	188 (17.0)	138 (12.2)

* 在随机分配之后开直至最后一次研究药物给药的 2 天内发生的出血事件。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的事件，该患者在同一类别中仅计算一次。
† 治疗计划：利伐沙班 10 mg 或 20mg 每日一次或阿司匹林 100 mg，每日一次。
‡ 非致死性或非重要器官内的大出血，但造成 Hb 降低≥2 g/dL 和/或输注≥2 单位全血或浓缩红细胞。临床明显且不符合大出血标准的出血，但与医疗干预、手术期间诱导、暂时停止治疗、患者感到不适以及可茶活动影响相关。

在髋关节置换手术后预防深静脉血栓形成
在 RECORD 临床试验中，导致永久性停药的不良反应的总体发生率在利伐沙班组中为 3.7%。表 6 中列出在 RECORD 临床试验的患者中观察到的大出血事件发生率及任何出血事件。

表 6. 在接受髋关节及膝关节置换手术的患者中的出血事件（RECORD 1-3）

	利伐沙班 10mg	依诺肝素
所有接受治疗的患者	**N=4487 n（%）**	**N=4524 n（%）**
大出血事件	14 (0.3)	9 (0.2)
致死性出血	1 (<0.1)	0
重要器官出血	2 (<0.1)	3 (0.1)
需要重新手术的出血	7 (0.2)	5 (0.1)
需要输注≥2 单位全血或浓缩红细胞的手术部位以外的出血	4 (0.1)	1 (<0.1)
任何出血事件†	261 (5.8)	251 (5.6)
髋关节手术研究	**N = 3281 n（%）**	**N = 3298 n（

于75岁。在Einstein DVT、PE及Extension 研究中，约有37%的患者为65岁和大于65岁的患者，其中约有16%为大于75岁。在EINSTEIN CHOICE中，约有39%的患者为65岁和大于65岁的患者，其中约有12%为大于75岁。临床试验中，在老年人（65岁或65岁以上）中利伐沙班的疗效与在小于65岁的患者中观察到的疗效接近。在这些老年患者中，血栓形成及出血事件的发生率均较高，但风险-获益特征在所有年龄组中评价均为获益。

【药物相互作用】

CYP3A4 和 P-gp 抑制剂

将利伐沙班和酮康唑(400 mg，每日一次)或利托那韦(600 mg，每日两次)联用时，利伐沙班的平均AUC升高了2.6倍(2.5倍，利伐沙班的平均C_{max}升高了1.7倍(1.6倍，同时药效显著提高，可能导致出血风险升高。不建议将利伐沙班与唑类-抗真菌剂(例如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑)或HIV蛋白酶抑制剂全身用药时合用。这些活性物质是CYP3A4和P-gp的强效抑制剂。

作用于利伐沙班两条消除途径之一(CYP3A4 或 P-gp)的强效抑制剂将使利伐沙班的血药浓度较度升高，例如被视为强效 CYP3A4 抑制剂和中度 P-gp 抑制剂的克拉霉素(500 mg，每日两次)使利伐沙班的平均 AUC 升高了 1.5 倍，使 C_{max} 升高了 1.4 倍。以上升高并不视为具有临床意义。

中度抑制 CYP3A4 和 P-gp 的红霉素(500 mg，每日三次)使利伐沙班的平均 AUC 和 C_{max} 升高了 1.3 倍。以上升高并不视为具有临床意义。

与肾功能正常者相比，在轻度肾功能损害者中使用红霉素（500mg，每日三次）可使利伐沙班的平均 AUC 增加 1.8 倍，C_{max} 升高 1.6 倍。与肾功能损害程度可累加红霉素的效应（参见注意事项）。

氟康唑(400mg 每日一次，中度 CYP3A4 抑制剂）导致利伐沙班平均 AUC 升高 1.4 倍，平均 C_{max} 升高 1.3 倍。上述升高并不视为具有临床意义。

由于动杂达林的临床数据有限，因此应避免与利伐沙班联用。

抗凝剂

联用依诺肝素(40 mg，单次给药)和利伐沙班(10 mg，单次给药)，在抗 Xa 因子活性上有相加作用，而对凝血试验(PT，aPTT)无任何相加作用。依诺肝素不影响利伐沙班的药代动力学。

如果患者同时接受任何其它抗凝剂治疗，由于出血风险升高，应小心用药。

非甾体抗炎药/血小板聚集抑制剂

将利伐沙班（15mg）和 500 mg萘普生联用，未观察到出血时间有临床意义的延长。尽管如此，某些个体可能产生更加明显的药效学作用。

将利伐沙班与 500 mg 乙酰水杨酸联用，并未观察到有临床意义的药代动力学或药效学相互作用。

氯吡格雷(300 mg 负荷剂量，随后 75 mg 维持剂量)并未显示出与利伐沙班片（15mg）药代动力学相互作用，但是在一个亚组的患者中观察到了相关的出血时间的延长，它与血小板聚集、P 选择蛋白或 GPIIb/IIIa 受体水平无关。

当使用利伐沙班的患者联用非甾体抗炎药(包括乙酰水杨酸)和血小板聚集抑制剂时，应小心使用，因为这些药物通常会提高出血风险。

SSRI/SNRI

利伐沙班与其他抗凝剂一样，由于其对血小板的影响，当与 SSRI 或 SNRI 合并用药时可能使患者的出血风险增加。在利伐沙班临床项目中，合并用药时，所有治疗组中都观察到了大出血或临床相关的非大出血的发生率在数值上较高。

华法林

患者从维生素K拮抗剂华法林（INR 2.0-3.0）换为利伐沙班（20mg）或者从利伐沙班（20mg）转换为华法林（INR 2.0-3.0）治疗时，凝血酶原时间/INR（Neoplastin）的延长情况超过单独治疗效应（可能观察到个体INR值高达12），而对活化部分凝血活酶时间(aPTT)产生的效应、对Xa因子活性和内源性凝血酶生成潜力（ETP）的抑制作用具有叠加效应。

若要在换药期间检测利伐沙班的药效学作用，可以采用抗Xa因子活性、PiCT和Heptest，因为这些检测方法不受到华法林影响。在华法林 水次给药后的第4天，所有检测（包括凝血酶原时间(PT)，aPTT、对Xa因子活性和ETP的抑制作用）都仅显示利伐沙班产生的效应。

如果要在换药期检测华法林的药效，可以在利伐沙班的谷浓度（C_{trough}）时（上一次摄入利伐沙班之后的 24 小时）使用 INR 测定，因为在此时间点该检查受到利伐沙班的影响最小。

未观察到华法林和利伐沙班之间存在药代动力学相互作用。

CYP3A4 诱导剂

强效 CYP3A4 诱导剂利福平与利伐沙班合并使用时，使利伐沙班的平均 AUC 下降约 50%，同时药效也平行降低。将利伐沙班与其它强效 CYP3A4 诱导剂（例如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥或圣约翰草）合用，也可能使利伐沙班血药浓度降低。因此，除非对患者的血栓形成的体征和症状进行密切观察，否则应避免同时使用强效 CYP3A4 诱导剂和利伐沙班。

其它合并用药

将利伐沙班与咪达唑仑(CYP3A4 底物)、地高辛(P-gp 底物)或阿托伐他汀(CYP3A4 和 P-gp 底物)、奥美拉唑（质子泵抑制剂）联用时，未观察到有临床意义的药代动力学或药效学相互作用。利伐沙班对于任何主要 CYP 亚型(例如 CYP3A4)既无抑制作用也无诱导作用。

未观察到利伐沙班10mg与食物之间有临床意义的相互作用。

实验室参数

正如预期，凝血参数(如 PT、aPTT、HepTest)受到利伐沙班作用方式的影响。

【药物过量】

曾报告过少数用药过量病例（最高达 600mg），但没有由此并发症或其他不良反应。由于吸收程度有限，因此给予 50mg 或更高的超治疗剂量利伐沙班之后，预期会观察到上限效应，平均血浆暴露水平不会进一步升高。

尚无对抗利伐沙班药效的特异性拮抗剂。利伐沙班用药过量后可考虑使用活性炭减少其吸收。

出血的处理

如果接受利伐沙班的患者发生出血并发症，应适当延迟利伐沙班的下一次给药时间，或者应停药。利伐沙班半衰期约为 5-13 小时。应根据出血严重程度和部位给予个体化的处理方式。应根据需要采取适当的对症治疗，例如机械压迫（如针对重度鼻衄）、采用出血控制流程进行手术止血、补液和血流动力学支持、血液制品（浓缩红细胞或新鲜冷冻血浆，取决于相关的贫血或凝血异常）或血小板。

如果上述措施无法控制出血，应考虑使用特定的促凝血逆转剂，例如凝血酶原复合物（PCC），活化的凝血酶原复合物（APCC）或重组 VIIa 因子（r-FVIIa）。但是，目前将这些药物用于利伐沙班治疗患者的临床经验非常有限。上述建议是基于有限的非临床数据。可根据出血改善情况，考虑调整重组 VIIa 因子剂量。

硫酸鱼精蛋白和维生素 K 不会影响利伐沙班的抗凝活性。有将氨甲环酸用于使用利伐沙班的患者的有限经验，高无将氨基己酸及抑肽酶用于使用利伐沙班的患者的经验。对服用利伐沙班的患者使用全身止血剂去氨加压素的获益缺乏科学依据和经验。由于利伐沙班的血浆蛋白结合率较高，不易被透析。

【临床试验】

预防择期髋关节或膝关节置换手术成年患者的静脉血栓形成

设计临床试验是为了验证利伐沙班预防下肢骨科大手术患者中静脉血栓栓塞事件(VTE)的疗效，即：近端和远端深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)。在随机、对照、双盲的III期临床研究(RECORD研究)中，对 9500 例以上患者(7050 例接受全髋关节置换术，2531 例接受全膝关节置换术)进行了研究。

研究中，患者服用利伐沙班 10mg 每日一次(术后至少 6 小时后开始给药)，或注射依诺肝素 40mg 每日一次(术前 12 小时开始给药)，比较了两者疗效。

在全部三项III期研究中(参见表 10)，利伐沙班显著减少所有 VTE(所有通过静脉造影术检测到的或症状性 DVT，非致死性 PE 及死亡)以及重大 VTE 事件(近端 DVT、非致死性 PE 和 VTE 相关的死亡)的发生率，这些都是预先设定的主要和次要疗效终点。此外，在所有三项研究中，利伐沙班组症状性 VTE 的发生率(症状性 DVT、非致死性 PE 以及 VTE 相关的死亡)低于依诺肝素组。

利伐沙班 10mg 治疗组与依诺肝素 40mg 治疗组的主要安全终点—大出血的发生率相当。

表 10.　三期临床试验研究中的疗效和安全性结果

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
研究人群	4541 例接受全髋关节置换术的患者			2509 例接受全髋关节置换术的患者			2531 例接受全膝关节置换术的患者		
本后的治疗剂量和疗程	利伐沙班 10 mg od 35 ± 4 天	依诺肝素 40 mg od 35 ± 4 天	p	利伐沙班 10 mg od 35 ± 4 天	依诺肝素 40 mg od 12 ± 2 天	P	利伐沙班 10 mg od 12 ± 2 天	依诺肝素 40 mg od 12 ± 2 天	p
总 VTE	18 (1.1%)	58 (3.7%)	<0.001	17 (2.0%)	81 (9.3%)	<0.001	79 (9.6%)	166 (18.9%)	<0.001
主要 VTE	4(0.2%)	33(2.0%)	<0.001	6(0.6%)	49(5.1%)	<0.001	9(1.0%)	24(2.6%)	0.01
症状性 VTE	6(0.4%)	11(0.7%)		3(0.4%)	15(1.7%)		8(1.0%)	24(2.7%)	
大出血	6(0.3%)	20(1.1%)		1(0.1%)	1(0.1%)		7(0.6%)	6(0.5%)	

III 期临床研究的合并分析进一步确证了在华个研究中获得的数据：与依诺肝素 40mg 每日一次相比，利伐沙班 10mg 每日一次明显减少了总 VTE、重大 VTE 和症状性 VTE。

除了 III 期 RECORD 项目外，还在 17,413 名接受髋部或膝部骨科大手术的患者中开展了一项上市后、非干预、开放性队列研究（XAMOS），以在临床实践环境中对利伐沙班与其他非肠胃药物疗法（标准疗法）进行比较。在利伐沙班组（n=8,778）和标准疗法组（n=8,635），分别有 57 名（0.6%）和 88 名（1.0%）患者出现了症状性 VTE（HR 0.63；95% CI 0.43-0.91；安全性分析集人群）；分别有 35 名（0.4%）和 29 名（0.3%）患者出现了大出血（HR 1.10；95%CI 0.67-1.80）。因此，该研究结果与已有的关键性随机临床研究结果一致。

治疗 DVT 和 PE：降低 DVT 和 PE 复发的风险

EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究

在 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 两项国际、开放标签、非劣效性研究中，通过对比利伐沙班（每二周内给予 15 mg，每日两次的初始剂量，与食物同服，之后给予利伐沙班 20 mg，每日一次，与食物同服）和依诺肝素 1 mg/kg 联用 VKA（持续至少五天，并在达到目标 INR（2.0-3.0）后仅继续给予 VKA，研究了利伐沙班治疗 DVT 及/或 PE 以及降低 DVT 及 PE 复发风险的作用。需要接受血栓切除术、植入腔静脉滤器或使用纤溶药的患者，以及肌酐清除率<30 mL/min、有显著肝脏疾病或活动性出血的患者均从研究中排除。随机前根据研究者的评估，预期治疗周期为 3、6 或 12 个月。

共 8281 例（EINSTEIN DVT 3449 例，EINSTEIN PE 4832 例）患者被随机分配并持续接受治疗，利伐沙班组平均治疗天数为 207 天，依诺肝素/VKA 组为 204 天。平均年龄约为 57 岁。该人群中 55%为男性，70%为高加索人，9%为亚洲人以及 3%为黑种人。EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中，分别约 73%及 92%接受利伐沙班治疗的患者接受了平均疗程 2 天的初始单日服药治疗。EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中，接受活性依诺肝素/VKA 治疗的患者接受了平均疗程 9 天的初始单日服抗凝治疗。两个治疗组中均有约 12%的患者并使用同可凡林抗血治疗。被随机分配接受 VKA 的患者中，INR 在目标范围 2.0 至 3.0 内的平均时间百分比（未校正），在 EINSTEIN DVT 研究中有 58%，在 EINSTEIN PE 研究中有 60%，在研究的第一个月内数值较低。

在 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中，49%的患者在基线时患有特发性 DVT/PE。其他危险因素包括既往 DVT/PE 病史（19%）、近期手术或创伤（18%）、制动（16%）、使用含雌激素的药物（8%）、已知的易栓症（6%）或活动性肿瘤（5%）。

EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究证明，利伐沙班在主要安全终点方面（首次发生复发性 DVT 或非致死性 PE 或非致死性 PE 所需时间）非劣于依诺肝素/VKA [EINSTEIN DVT HR（95% CI）：0.68（0.44，1.04）；EINSTEIN PE HR（95% CI）：1.12（0.75，1.68）]。在每项研究中，根据风险比的 95%置信区间上限低于 1.8 作出非劣性的结论。

表 11 显示 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中主要复合终点结果。

表 11：EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中的主要复合终点结果

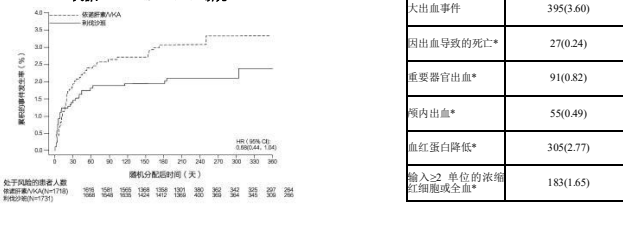
事件	利伐沙班 20 mg* n（%）	依诺肝素/VKA† n（%）	利伐沙班与依诺肝素/VKA 相比 HR（95% CI）
EINSTEIN DVT 研究	**N=1731**	**N=1718**	
	n（%）	**n（%）**	
主要复合终点	36（2.1）	51（3.0）	0.68（0.44，1.04）
死亡（PE）	1（<0.1）	0	
死亡（不能排除 PE）	3（0.2）	6（0.3）	
症状性 PE 及 DVT	1（<0.1）	0	
仅症状性 PE 复发	20（1.2）	18（1.0）	
仅症状性 DVT 复发	14（0.8）	28（1.6）	
EINSTEIN PE 研究	**N=2419**	**N=2413**	
	n（%）	**n（%）**	
主要复合终点	50（2.1）	44（1.8）	1.12（0.75，1.68）
死亡（PE）	3（0.1）	1（<0.1）	
死亡（不能排除 PE）	8（0.3）	6（0.2）	
症状性 PE 及 DVT	0	2（<0.1）	
仅症状性 PE 复发	23（1.0）	20（0.8）	
仅症状性 DVT 复发	18（0.7）	17（0.7）	

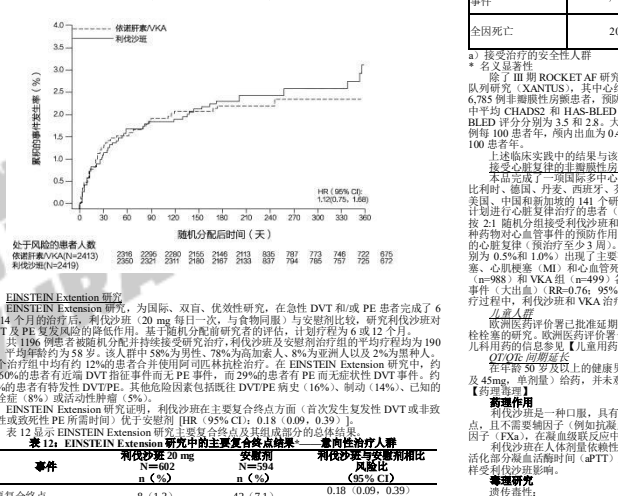
*对于主要有效性分析，按从随机分配至计划疗程（3、6 或 12 个月）结束时，所有确认的事件计算，不按实际治疗时间计算。

† EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究的治疗方案：利伐沙班 15 mg，每日两次，持续 3 周，之后 20 mg，每日一次；依诺肝素/VKA [依诺肝素：1 mg/kg 每日两次，VKA：个体化调整剂量以达到目标 INR 值 2.5（范围：2.0-3.0）]

图 2 及图 3 为 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究的两个治疗组中，自随机分配至发生首次主要疗效终点事件的时间图。

图 2：各治疗组的首次发生复发性 DVT 或非致死性或致死性 PE 的复合终点的时间（意向性治疗人群）——EINSTEIN DVT 研究





EINSTEIN Extention 研究

EINSTEIN Extension 研究，为国际、双盲、优效性研究，在急性 DVT 和/或 PE 患者完成了 6 至 14 个月的治疗后，利伐沙班（20 mg 每日一次，与食物同服）与安慰剂比较，研究利伐沙班对 DVT 及 PE 复发风险的作用。基于随机分配前研究者的评估，计划疗程为 6 或 12 个月。

共 1196 例患者被随机分配并持续接受研究治疗，利伐沙班及安慰剂治疗组的平均疗程均为 190 天。平均年龄约为 58 岁，该人群中 58%为男性、78%为高加索人、8%为亚洲人以及 2%为黑种人。两个治疗组中均有约 12%的患者合并使用同可凡林抗血治疗。在 EINSTEIN Extension 研究中，约有 60%的患者有近端 DVT 指征事件而无 PE 事件，而 29%的患者有 PE 而无症状性 DVT 事件。约 59%的患者有特发性 DVT/PE。其他危险因素包括既往 DVT/PE 病史（16%）、制动（14%）、已知的易栓症（8%）或活动性肿瘤（5%）。

EINSTEIN Extension 研究证明，利伐沙班在主要复合终点方面（首次发生复发性 DVT 或非致死性或致死性 PE 所需时间）优于安慰剂 [HR（95% CI）：0.18（0.09，0.39）]。

表 12 显示 EINSTEIN Extension 研究主要复合终点及其组成部分的总体结果。

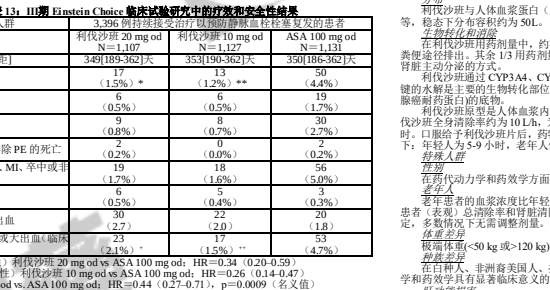
表 12：EINSTEIN Extension 研究中的主要复合终点结果*——意向性治疗人群

事件	利伐沙班 20 mg N=602 n（%）	安慰剂 N=594 n（%）	利伐沙班与安慰剂相比 风险比（95% CI）
主要复合终点	8（1.3）	42（7.1）	0.18（0.09，0.39） p-值=<0.0001
死亡（PE）	0	1（0.2）	
死亡（不能排除 PE）	1（0.2）	0	
症状性 PE 复发	2（0.3）	13（2.2）	
症状性 DVT 复发	5（0.8）	31（5.2）	

*对于主要疗效分析，按从随机分配至计划疗程（6 或 12 个月）结束时，所有确认的事件计算，而不按实际治疗时间计算。

图 4 为两个治疗组自随机分配至发生首次主要疗效终点事件的时间图。

图 4　各治疗组首次发生复发性 DVT 或非致死性或致死性 PE 的复合终点的时间（意向性治疗人群）——EINSTEIN Extension 研究



Einstein Choice 研究

在 Einstein Choice 研究中，纳入了 3,396 例已完成 6-12 个月抗凝治疗且经证实有症状性 DVT 和/或 PE 的患者，研究双盲双盲 PE 或非致死性症状性复发性 DVT 或 PE 的预防。研究中排除需要继续接受治疗剂量的抗凝剂的患者。根据各患者的随机化日期，疗程最长为 12 个月（中位数：351 天）。将利伐沙班 20 mg 每日一次和利伐沙班 10 mg 每日一次与阿司匹林 100 mg 每日一次进行比较。

主要疗效终点是症状性 VTE 复发，定义为由复发性 DVT 或致死性或非致死性 PE 构成的复合终点。

在 Einstein Choice 研究中（表 13），在主要疗效终点上利伐沙班 20 mg 和 10 mg 均优于阿司匹林 100 mg。在主要安全性终点（大出血事件）方面，利伐沙班 20 mg 和 10 mg 每日一次与阿司匹林 100 mg 相似。

表 13：III期 Einstein Choice 临床试验研究中的疗效和安全性结果

研究人群	3,396 例持续接受治疗以预防静脉血栓栓塞复发的患者		
治疗剂量	利伐沙班 20 mg od N=1,107	利伐沙班 10 mg od N=1,127	ASA 100 mg od N=1,131
中位疗程[四分位距]	349[189-362]天	353[190-362]天	350[186-362]天
症状性 VTE 复发	17（1.5%）*	13（1.2%）**	50（4.4%）
症状性 PE 复发	6（0.5%）	6（0.5%）	19（1.7%）
症状性 DVT 复发	9（0.8%）	8（0.7%）	30（2.7%）
致死性 PE/不能排除 PE 的死亡	2（0.2%）	0（0.0%）	2（0.2%）
症状性 VTE 复发、MI、卒中或非 CNS 体循环栓塞	19（1.7%）	18（1.6%）	56（5.0%）
症状性 VTE 复发或大出血（临床净获益）	23（2.1%）'	17（1.5%）''	53（4.7%）

*p<0.001（优效性）利伐沙班 20 mg od vs ASA 100 mg od；HR=0.34（0.20-0.59）

** p<0.001（优效性）利伐沙班 10 mg od vs ASA 100 mg od；HR=0.26（0.14-0.47）

' 利伐沙班 20 mg od vs. ASA 100 mg od；HR=0.44（0.27-0.71），p=0.0009（名义值）

'' 利伐沙班 10 mg od vs. ASA 100 mg od；HR=0.32（0.18-0.55），p<0.0001（名义值）

除了III期 EINSTEIN 项目外，还进行了一项前瞻性、上市后、非干预性、队列研究（XALIA），其中2,495名 既定包括VTE复发、大出血和死亡，5,142 例急性 DVT 患者进行了利伐沙班的长期安全性研究，并与临床实践中的标准抗凝治疗进行比较，利伐沙班的长期安全性。利伐沙班治疗的大出血、VTE 复发和全因死亡率分别为 0.7%、1.4%和 0.5%。患者基线特征有差异，包括年龄、癌症和肾损伤。使用预设的倾向评分层分析来调整测量值的基线差异，但即便如此，残留的混淆因素仍有可能会影响结果。比较利伐沙班和标准治疗的大出血、VTE 复发和全因死亡率，调整后的风险比分别为 0.77（95% CI 0.40-1.50）、0.91（95% CI 0.54-1.54）和 0.51（95% CI 0.24-1.07）。

上述临床实践中的结果与该适应症已确定的安全性特征一致。

非瓣膜性房颤成年患者降低卒中和体循环栓塞风险

利伐沙班临床项目用于证明利伐沙班在非瓣膜性房颤患者降低卒中和体循环栓塞风险方面的疗效。

在关键的、双盲 ROCKET AF 研究中，将 14,264 例患者随机分配到接受利伐沙班 20mg 每日一次（肌酐清除率 30-49 mL/min 的患者为 15mg 每日一次）或剂量调整的华法林（INR 目标值 2.5，范围 2.0 - 3.0）。治疗时间的中位数是 19 个月，总的治疗时间最长达 41 个月。

有 34.9%的患者接受了乙酰水杨酸治疗，有 11.4%接受了第 III 类抗心律失常药治疗（包括胺碘酮）。

对于主要复合终点（卒中和非中枢神经系统(CNS)体循环栓塞），利伐沙班与华法林相比具有非劣效性。在接受治疗的符合方案人群中，卒中或体循环栓塞事件的发生数量分别为 188 例（利伐沙班组，每年 1.71%）和 241 例（华法林组，每年 2.16%）（HR 0.79；95% CI，0.66–0.96；非劣效性：P<0.001）。在进行意向性治疗（ITT）分析的所有随机化患者中，发生主要终点事件的患者数分别为 269 例（利伐沙班组，每年 2.12%）和 306 例（华法林组，每年 2.42%）（HR 0.88；95% CI，0.74–1.03；非劣效性：P<0.001；优效性：P=0.117）。在 ITT 分析中，分层次序检验得到的次要终点结果请见表 14。

在华法林组的患者中，有平均 55%的时间（中位数：58%；四分间距：43 至 71），INR 值在治疗范围内（2.0 至 3.0）。在等同的四分位数内，中心的各个 TTR（目标 INR 范围 2.0 - 3.0 内的时间）水平之间，利伐沙班的作用无差异（交互作用：P=0.74）。每个中心的最高四分位数中，利伐沙班相对于华法林的风险比为 0.74（95% CI，0.49 - 1.12）。

两个治疗组中主要安全性终点事件(大出血事件和临床相关的非大出血事件)的发生率相似(参见表 15)。

表 14.　三期 ROCKET AF 临床试验研究中的疗效结果

研究人群	非瓣膜性房颤患者中的疗效 ITT 分析		
治疗剂量	利伐沙班 20mg 每日一次（中度肾功能损害患者为 15mg 每日一次） 事件发生率（每 100 患者-年）	剂量调整的华法林，目标 INR 2.5(治疗范围 2.0-3.0) 事件发生率（每 100 患者-年）	风险比（95% CI） p 值，优效性检验
卒中，非 CNS 体循环栓塞	269（2.12）	306（2.42）	0.88（0.74 - 1.03） 0.117
卒中，非 CNS 体循环栓塞，血管性死亡	572（4.51）	609（4.81）	0.94（0.84 - 1.05） 0.265
卒中，非 CNS 体循环栓塞，血管性死亡或不明原因死亡	659（5.24）	709（5.65）	0.93（0.83 - 1.03） 0.158
卒中	253（1.99）	281（2.22）	0.90（0.76 - 1.07） 0.221
非 CNS 体循环栓塞	20（0.16）	27（0.21）	0.74（0.42 - 1.32） 0.308
心肌梗死	130（1.02）	142（1.11）	0.91（0.72 - 1.16） 0.464

表 15.　三期 ROCKET AF 临床试验研究中的安全性结果

研究人群	非瓣膜性房颤患者中 *		
治疗剂量	利伐沙班 20mg，每日一次（中度肾功能损害患者为 15mg，每日一次） 事件发生率（每 100 患者-年）	剂量调整的华法林，目标 INR 2.5(治疗范围 2.0-3.0) 事件发生率（每 100 患者-年）	危险比（95% CI） p 值
大出血事件和临床相关的非大出血事件	1,475(14.91)	1,449(14.52)	1.03（0.96 - 1.11） 0.442
大出血事件	395(3.60)	386(3.45)	1.04（0.90 - 1.20） 0.576
因出血导致的死亡*	27(0.24)	55(0.48)	0.50（0.31 - 0.79） 0.003
重要器官出血*	91(0.82)	133(1.18)	0.69（0.53 - 0.91） 0.007
颅内出血*	55(0.49)	84(0.74)	0.67（0.47 - 0.93） 0.019
血红蛋白降低*	305(2.77)	254(2.26)	1.22（1.03 - 1.44） 0.019
输入≥2 单位的浓缩红细胞或全血*	183(1.65)	149(1.32)	1.25（1.01 - 1.55） 0.044
临床相关的非大出血事件	1,185(11.80)	1,151(11.37)	1.04（0.96 - 1.13） 0.345
全因死亡	208(1.87)	250(2.21)	0.85（0.70 - 1.02） 0.073

a）接受治疗的安全性人群

* 名义显著性

除了 III 期 ROCKET AF 研究之外，还进行了一项前瞻性、单组、上市后、非干预性、开放性、队列研究（XANTUS），其中心结局被定包括血栓栓塞事件和大出血。该研究在临床实践中纳入了 6,785 例非瓣膜性房颤患者。预防卒中和非中枢神经系统（CNS）体循环栓塞。在 XANTUS 研究中平均 CHADS2 和 HAS-BLED 评分均为 2.0，而在 ROCKET AF 研究中平均 CHADS2 和 HAS-BLED 评分分别为 3.5 和 2.8。大出血的发生率为 2.1 例每 100 患者年。据报告，致死性出血为 0.2 例每 100 患者年，颅内出血为 0.4 例每 100 患者年。卒中或非 CNS 体循环栓塞的发生率为 0.8 例每 100 患者年。

上述临床实践中的结果与该适应症已确定的安全性特征一致。

接受心脏复律的非瓣膜性房颤成年患者

本品完成了一项国际多中心、前瞻性、随机、开放式、多中心、探索性研究（X-VERT 研究），比利时、德国、丹麦、西班牙、芬兰、法国、英国、希腊、意大利、荷兰、葡萄牙、南非、加拿大、美国、中国和新加坡的 141 个研究中心参加了该研究。受试对象为 1504 名患有非瓣膜性心房颤动计划进行心脏复律治疗的患者（且为口服抗凝剂初治或接受过口服抗凝剂预治疗的患者）。受试者按 2:1 随机分组接受利伐沙班和肠胃外药物治疗的患者，研究期间对终点进行了盲态评价，旨在评估两种药物对心血管事件的预防作用。研究期间使用了 TEE 引导下的心脏复律（预治疗 1-5 天）或常规的心脏复律（预治疗至少 3 周）。利伐沙班组（n=978）和 VKA 组（n=492）各有 5 名患者（占比分别为 0.5%和 1.0%）出现了主要有效性终点事件（卒中、短暂性脑缺血发作、非 CNS 的体循环栓塞、心肌梗塞（MI）和心血管死亡）（RR 0.50；95% CI，0.15-1.73；改变 ITT 人群）。利伐沙班组（n=988）和 VKA 组（n=499）各有 6 名（0.6%）和 4 名（0.8%）受试者出现了主要的安全性终点事件（大出血）（RR=0.76；95% CI 0.21-2.67；安全性人群）。该探索性研究显示，在心脏复律的治疗过程中，利伐沙班和 VKA 治疗组的有效性及安全性相当。

儿童人群

欧洲医药评价署已批准延期提交下列研究结果，即利伐沙班用于一个或多个儿童亚群以治疗血栓栓塞的研究。欧洲医药评价署也免除了提交用于所有儿童亚群以预防血栓栓塞的研究结果。关于儿科用药的信息参见【儿童用药】。

QT/QTc 间期延长

在年龄 50 岁及以上的健康男性及女性中进行的一项全面的 QT 间期研究中，利伐沙班（15mg 及 45mg，单剂量）给药，并未观察到 QTc 间期的延长。

【药理毒理】

药理作用

利伐沙班是一种口服，具有生物利用度的 Xa 因子抑制剂，共选择性地阻断 Xa 因子的活性位点，且不需要辅因子（例如抗凝血酶 III）以发挥活性。通过内源性及外源性途径活化 X 因子为 Xa 因子（FXa）。在凝血级联反应中处于核心位置。

利伐沙班在人体附量依赖性抑制Xa因子活性，应用Neoplastin*试剂测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间（aPTT）及HepTest*肝素定量检测可见剂量依赖性延长。抗 Xa 因子活性同样受利伐沙班影响。

毒理研究

遗传毒性：

利伐沙班 Ames 试验、体外 V79 中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠经口给予利伐沙班达 200mg/kg/日，未见雄性或雌性动物生育力的明显异常。基于未结合药物全身暴露水平（AUC），该剂量使暴露水平约至少为人体日剂量 20mg 时药物暴露量的 13 倍。胎胎-胎仔主要毒性可见大鼠母体出血及妊娠免格入后妊娠丢失发生率升高。妊娠免经口给予利伐沙班≥10mg/kg，毒性表现为再吸收率增加、存活胎仔数量减少，胎仔体重减轻，相当于人最高推荐剂量 20mg/日未结合药物 AUC 约 4 倍。妊娠大鼠经口给予利伐沙班 120mg/kg，胎仔体重减轻，相当于人未结合药物 AUC 约 14 倍。围产期生殖毒性，大鼠经口给予利伐沙班达 40mg/kg（约为人未结合药物 AUC 的 6 倍），可见母体出血及母体及胎鼠死亡。

致癌性：

小鼠或大鼠经口给药 2 年，未见与药物相关的致癌性。在雄性和雌性小鼠给药剂量为 60mg/kg/日，未结合药物的 AUC 分别为人体剂量 20mg/日时未结合药物 AUC 的 1 倍及 2 倍。在雄性及雌性大鼠给药剂量为 60mg/kg/日，未结合药物的 AUC 分别为相应人体 AUC 的 2 倍及 4 倍。

【药代动力学】

吸收

利伐沙班吸收迅速，服用后2-4 小时达到最大浓度(C_{max})。

口服利伐沙班几乎完全吸收。不管是在空腹还是在食物状态下，10 mg 片剂的口服生物利用度高(80%-100%)。进食对利伐沙班 10 mg 片剂的 AUC 或 C_{max} 无影响，因此服用利伐沙班 10 mg 片剂的时间不受就餐时间的限制。

空腹条件下服用 20mg 片剂后，由于吸收程度低，口服生物利用度为 66%。利伐沙班 20mg 片剂与食物同服之后，与空腹服药相比，平均 AUC 提高 39%，提示几乎完全吸收，有较高的口服生物利用度。利伐沙班 15mg 和 20mg 应与食物同服。

空腹条件下，利伐沙班药代动力学几乎呈线性并高，直至达到约 15 mg（每日一次）。在饱腹条件下，利伐沙班 10mg、15mg 和 20mg 片剂的吸收显示出与剂量成比例。在较高剂量水平时，利伐沙班的吸收受到限制，随着剂量的升高，生物利用度以及吸收率均出现下降。

利伐沙班药代动力学的变异性中等，个体间变异性（CV%）范围是 30%-40%，但在手术当日和术后第一天暴露中变异性高(70%)。

利伐沙班的药代动力学并不因胃部 pH 值的改变而受到影响。利伐沙班（30mg 单剂量）与 H_2-受体拮抗剂雷尼替丁（150mg 每日两次）、氢氧化铝/氢氧化镁抗酸剂（10mL）或利伐沙班（20mg 单剂量）与质子泵抑制剂（PPI）奥美拉唑（40mg 每日一次）同时给药并未显示出对利伐沙班生物利用度及暴露量的影响。

利伐沙班的吸收取决于药物在胃肠道中释放的程度。当利伐沙班颗粒在近端小肠释放时，AUC 及 C_{max} 相比片剂降低 29%及 56%。当药物在远端小肠或升结肠中释放时，暴露量进一步降低。避免在胃运输进行利伐沙班给药，这可能导致吸收及相关药物暴露量的降低。

在一项 44 名健康受试者参与的研究中，将压碎的 20mg 利伐沙班药片与苹果酱混合后口服，平均 AUC 和 C_{max} 数值与整片吞服是相似的。然而，将压碎的药片放入水中制备成混悬液，通过鼻胃管给药，随后给予流质食物，以这种方式给药后，只有平均 AUC 与整片吞服相似，而 C_{max} 降低 18%。

分布

利伐沙班与人体血浆蛋白（主要是血清白蛋白）的结合率较高，约为 92%-95%。分布容积中等，稳态下分布容积约为 50L。

在物转化和消除

在利伐沙班用药剂量中，约有 2/3 通过代谢降解，然后其中一半通过肾脏排出，另外一半通过粪便途径排出。其余 1/3 用药剂量以活性药物原型的形式直接通过肾脏在尿液中排泄，主要是通过肾脏主动分泌的方式。

利伐沙班通过 CYP3A4、CYP2J2 和非依赖 CYP 机制进行代谢。吗啉酮部分的氧化降解和酰胺键的水解是主要的生物转化部位。体外研究表明，利伐沙班是转运蛋白 P-gp(P-糖蛋白)和 Bcrp(乳腺癌耐药蛋白)的底物。

利伐沙班原型是人体血浆内最重要的化合物，尚未发现主要的或具有活性的循环代谢产物。利伐沙班全身清除率约为 10 L/h。为低清除率物质。以 1 mg 剂量静脉给药后的清除半衰期约为 4.5 小时。口服给予利伐沙班片后，药物消除受到吸收率的限制。利伐沙班从血浆内消除的终末半衰期如下：在轻人为 5-9