核准日期：2020 年 09 月 08 日
修改日期：2022 年 03 月 03 日
2023 年 08 月 21 日

逸乐通®

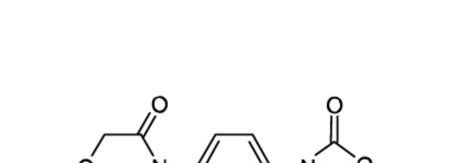
利伐沙班片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

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血肿风险升高的因素包括：使用留置导管；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。利伐沙班给药与椎管内手术的最佳间隔时间尚不清楚（参见 [注意事项] 及 [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】
主要成份：利伐沙班
化学名称：5- 氯 - 氮 -（{(5S)-2- 氧 -3-[4-（3- 氧 -4- 吗啉基）苯基]-1,3- 唑烷 -5- 基 } 甲基)-2- 噻吩 - 羧酰胺
化学结构式：



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

【性状】本品为浅红色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。
【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. 用于具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】10mg
【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
急性 DVT 或 PE 的初始治疗推荐剂量是前三周 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、无诱因的 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 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，也可将 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 或硅胶鼻胃管。
从维生素 K 拮抗剂（VKA）转换为利伐沙班
对降低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。患者联用利伐沙班与 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 15－29 mL/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，前三周，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，如果评估得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。
接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及抗凝治疗的持续时间时，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卒中风险升高（参见 [警示语] 及 [注意事项]）
· 出血风险（参见 [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（5558 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 3.1%。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 - 治疗期加 2 天

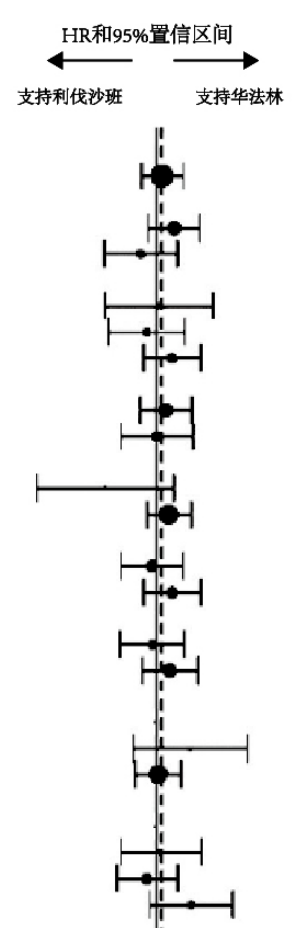
参数	利伐沙班 N = 7111 n (%/ 年)	华法林 N = 7125 n (%/ 年)	利伐沙班与华法林相比 HR (95% CI)
大出血 †	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
颅内出血 (ICH) ‡	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
出血性卒中 §	36 (0.3)	58 (0.5)	0.63 (0.42, 0.96)
其他 ICH	19 (0.2)	26 (0.2)	0.74 (0.41, 1.34)
胃肠道出血 (GI) ¶	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
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

	利伐沙班 n/N（%/年）	华法林 n/N（%/年）	HR和95%置信区间
所有患者（100%）	395/7111（3.6）	386/7125（3.5）	1.04（0.90，120）
既往使用华法林/VKA			
是（62%）	270/4431（3.8）	249/4458（3.4）	1.12（0.94，1.33）
否（38%）	125/2680（3.2）	137/2667（3.6）	0.90（0.71，1.15）
年龄（岁）			
<65（23%）	59/1646（2.2）	59/1642（2.2）	1.02（0.71，1.46）
65至<75（33%）	113/2354（3.0）	123/2379（3.2）	0.94（0.73，1.21）
>75（44%）	223/3111（4.9）	204/3104（4.4）	1.11（0.91，1.34）
性别			
男性（60%）	260/4292（3.9）	253/4299（3.7）	1.06（0.90，1.27）
女性（40%）	135/2819（3.1）	133/2826（3.1）	1.00（0.79，1.27）
体重（kg）			
<60kg（11%）	32/775（2.9）	45/778（4.1）	0.71（0.45，1.12）
>60kg（89%）	363/6334（3.7）	341/6346（3.4）	1.09（0.94，1.26）
既往卒中/TIA			
是（52%）	177/3737（3.1）	182/3699（3.2）	0.97（0.79，1.19）
否（48%）	218/3374（4.1）	204/3426（3.7）	1.11（0.92，1.34）
糖尿病状态			
是（40%）	165/2869（3.8）	169/2814（3.9）	0.97（0.78，1.20）
否（60%）	230/4242（3.5）	217/4311（3.2）	1.09（0.91，1.32）
CHADS2评分			
<1（0%）	0/1（0.0）	0/2（0.0）	
2(13%)	58/923（3.4）	49/932（2.7）	1.25（0.86，1.83）
>3（87%）	337/6187（3.6）	337/6191（3.6）	1.01（0.87，1.18）
CrC1（mL.min）			
<30mL/min（0%）	0/4（0.0）	0/4（0.0）	
30-50mL/min（22%）	106/1591（4.7）	106/1602（4.6）	1.03（0.79，1.35）
>50-80mL/min（46%）	176/3220（3.5）	191/3280（3.7）	0.94（0.76，1.15）
>80mL/min（32%）	112/2288（3.0）	89/2230（2.4）	1.26（0.95，1.67）
地理区域			
美国（14%）	123/962（8.1）	87/964（5.4）	1.50（1.14，1.98）
美国以外地区（86%）	272/6149（2.9）	299/6161（3.1）	0.92（0.78，1.08）
随机化时是否使用阿司匹林			
是（36%）	171/2578（4.5）	159/2616（4.1）	1.10（0.89，1.36）
否（64%）	224/4533（3.1）	227/4509（3.1）	1.00（0.83，1.20）



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% 置信区间既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 DVT 及 EINSTEIN PE 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 临床试验研究汇总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)

* 在随机分配之后并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。
§ 造成 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均为 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)

* 在随机分配之后并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 = 1127 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（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)

* 在随机分配之后并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、非预期就诊、暂时停止治疗、患者感到不适或日常活动影响相关。

在髋关节或膝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)

* 在第一剂双盲研究用药（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盲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 *

系统器官分类 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)
消化不良	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)
感染及侵染类疾病		
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、胸腔及纵膈疾病		
口咽痛	6 (1.0)	2 (0.3)

* 在首次给药之后并直至最后一次给药的 2 天内发生的不良反应（利伐沙班相比安慰剂的相对危险＞ 1.5）。发生率基于患者人数，而非事件数量。尽管一名患者可能发生 2 例或更多的临床不良反应，该患者在同一类别中仅计算一次。同一名患者可能出现在不同类别中。

表 8. 在 EINSTEIN DVT 和 EINSTEIN PE 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

系统器官分类 不良反应		
EINSTEIN DVT 研究	**利伐沙班 20 mg N = 1718 n (%)**	**依诺肝素 /VKA N = 1711 n (%)**
胃肠道疾病		
腹痛	46 (2.7)	25 (1.5)
全身性疾病及给药部位疾病		
疲乏	24 (1.4)	15 (0.9)
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
背痛	50 (2.9)	31 (1.8)
肌肉痉挛	23 (1.3)	13 (0.8)
各类神经系统疾病		
头晕	38 (2.2)	22 (1.3)
精神病类		
焦虑	24 (1.4)	11 (0.6)
抑郁	20 (1.2)	10 (0.6)
失眠	28 (1.6)	18 (1.1)
EINSTEIN PE 研究	**利伐沙班 20 mg N=2412 N (%)**	**依诺肝素 /VKA N=2405 N (%)**
皮肤及皮下组织类疾病		
瘙痒	53 (2.2)	27 (1.1)

* 利伐沙班相比对照药的相对危险的不良反应＞ 1.5

表 9 列出了在 RECORD 1-3 研究中接受利伐沙班治疗的患者报告的≥ 1% 的非出血性不良反应。

表 9. 在 RECORD 1-3 临床试验研究中接受利伐沙班治疗的患者报告的≥ 1% 的其他不良反应 *

系统器官分类 不良反应	利伐沙班 10mg N=4487 n (%)	依诺肝素 † N=4524 n (%)
损伤、中毒及手术并发症		
伤口分泌物	125 (2.8)	89 (2.0)
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
四肢疼痛	74 (1.7)	55 (1.2)
肌肉痉挛	52 (1.2)	32 (0.7)
神经系统疾病		
晕厥	55 (1.2)	32 (0.7)
皮肤及皮下组织疾病		
瘙痒	96 (2.1)	79 (1.8)
水疱	63 (1.4)	40 (0.9)

* 在第一剂双盲给药（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盲研究用药的两天内发生的不良反应。
† 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）

其他临床试验：在一项对接受利伐沙班 10mg 片剂的内科急症患者进行的研究中，观察到肺出血及伴有支气管扩张的肺出血病例。

上市后不良反应

如下不良反应是在利伐沙班被批准后发现的。由于这些反应来自自发报告（群体人数不确定），往往不能准确评估它们的频率以及与药物暴露的因果关系。
血液及淋巴系统疾病：粒细胞缺乏症、血小板减少
胃肠道疾病：腹膜后出血
肝胆疾病：黄疸、胆汁淤积、肝炎（含肝细胞损伤）
免疫系统疾病：超敏反应、过敏反应、过敏性休克、血管性水肿
神经系统疾病：脑出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿、轻偏瘫
皮肤及皮下组织疾病：Stevens-Johnson 综合征

【禁忌】

利伐沙班禁用于下述患者：
1. 对利伐沙班或片剂中任何辅料过敏的患者。
2. 有临床明显活动性出血的患者。
3. 具有大出血显著风险的病灶或病情，例如目前或近期患有胃肠道溃疡，存在出血风险较高的恶性肿瘤，近期发生脑部或脊椎损伤，近期接受脑部、脊椎或眼科手术，近期发生颅内出血，已知或疑似的食管静脉曲张，动静脉畸形，血管动脉瘤或重大脊椎内或脑内血管畸形。
4. 除了转换抗凝治疗，或给予维持中心静脉或动脉导管通畅所需剂量普通肝素（UFH）的特殊情况之外，禁用任何其他抗凝剂的伴随治疗，例如 UFH、低分子肝素（依诺肝素、达肝素等）、肝素衍生物（磺达肝癸钠等）、口服抗凝剂（华法林、阿哌沙班、达比加群等）。
5. 伴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 和 C 级的肝硬化患者。
6. 孕妇及哺乳期妇女。

【注意事项】

推荐在整个抗凝治疗过程中密切观察。

提前停用利伐沙班将使血栓栓塞事件风险升高

在无充分的替代抗凝治疗的情况下，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。临床试验中，在非瓣膜性房颤患者中从利伐沙班转换为华法林期间，观察到卒中发生率的升高。如果因病理性出血或已完成治疗之外的原因而必须提前停用利伐沙班，则考虑给予另一种抗凝剂。

出血风险

利伐沙班将使出血的风险升高，且可能引起严重或致死性的出血。在决定是否为具有较高出血风险的患者应用利伐沙班时，必须权衡血栓栓塞事件的风险与出血的风险。
与其他抗凝剂一样，密切观察服用利伐沙班的患者，以发现出血体征。建议在出血风险较高的情况下谨慎使用。如果发生严重出血，必须停用利伐沙班。
临床研究中，与 VKA 治疗相比，接受利伐沙班长期治疗的患者中出现更多粘膜出血（即鼻衄、牙龈出血、胃肠道出血、泌尿生殖道出血 [包括异常阴道出血或月经量增多]）和贫血。因此，除进行充分的临床观察之外，对血红蛋白 / 红细胞压积的实验室检查结果做出恰当判断，可有助于发现隐匿性出血，以及量化显性出血并判断临床相关性。
对于一些出血风险较高的患者，治疗开始后，要对这些患者实施密切监测，观察是否有出血并发症和贫血体征与症状。而对于术后人群，可以通过定期对患者进行体格检查，对手术伤口引流液进行密切观察以及定期测定血红蛋白来及时发现出血情况。
对于任何不明原因的血红蛋白或血压降低都应寻找出血部位。
应及时评估失血的体征及症状并考虑血液替代治疗的必要性。在有活动性病理性出血的患者中停用利伐沙班。在年龄 20 至 45 岁的健康受试者中利伐沙班的终末消除半衰期为 5 至 9 小时。
合并使用影响止血的其他药物将使出血风险升高。这些药物包括阿司匹林、P2Y12 血小板抑制剂、其他抗血栓剂、纤溶药，以及非甾体类抗炎药（NSAIDs）。
合并使用联合 P-gp 及强效 CYP3A4 抑制剂（例如，酮康唑及利托那韦），将使利伐沙班暴露量增加并可能使出血风险升高。尽管并不需要对利伐沙班治疗进行日常暴露量监测，在某些特定情况下，例如药物过量及急诊手术，利伐沙班的水平可使用抗 Xa 因子标准试剂盒分析测得，了解利伐沙班暴露量有助于临床决策。

抗凝作用的逆转

尚无针对利伐沙班的特异性的拮抗剂。由于与血浆蛋白的高度结合，利伐沙班预期无法被透析。硫酸鱼精蛋白及维生素 K 预期不会影响利伐沙班的抗凝活性。在健康受试者中给予凝血酶原复合物浓缩剂（PCC）之后，观察到凝血酶原时间延长有部分逆转。使用其他促凝血逆转剂，例如活化凝血酶原复合物浓缩剂（APCC）或重组 VIIa 因子（rFVIIa），尚未经过试验评估。参见 [药物过量]。

脊椎 / 硬膜外麻醉或穿刺

在采用轴索麻醉（脊椎 / 硬膜外麻醉）或脊椎 / 硬膜外穿刺时，接受抗血栓药预防血栓形成并发症的患者有发生硬膜外或脊柱血肿的风险，这可能导致长期或永久性瘫痪。
术后使用硬膜外留置导管或伴随使用影响止血作用的药物可能提高发生上述事件的风险。创伤或重复硬膜外或脊椎穿刺也可能提高上述风险。应对患者实施经常性观察，观察是否有神经功能损伤的症状和体征（例如腿部麻木或无力、肠或膀胱功能障碍）。如果观察到神经功能损伤，必须立即进行诊断和治疗。对于接受抗凝治疗的患者和为了预防血栓计划接受抗凝治疗的患者，在实施轴索相关操作之前医师应衡量潜在的获益和风险。尚无利伐沙班 15mg 和 20mg 在这些情况下的临床使用经验。
为了减少合并使用利伐沙班与硬膜外麻醉或脊髓麻醉 / 镇痛或脊椎穿刺时相关的潜在出血风险，应注意利伐沙班的药代动力学特征。利伐沙班抗凝效应较低时是放置或移除硬膜外导管或进行腰椎穿刺的最佳时机；但具体到每名患者达到足够低抗凝效应的确切时机尚不清楚。对于硬膜外导管的取出，基于一般药代动力学特性，至少 2 倍半衰期，即年轻患者利伐沙班末次给药至少 18 小时后，老年患者至少 26 小时后才能取出。取出导管至少 6 小时后才能服用利伐沙班。如果进行了创伤性穿刺，利伐沙班给药需延迟 24 小时。

肾功能损害

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

避免在 CrCl ＜ 30mL/min 的患者中使用利伐沙班，因为在这一患者人群中预期将引起利伐沙班暴露量的升高及药效学作用的增强。在 CrCl30-50mL/min 的患者中密切观察并及时评估任何失血的体征及症状。服用利伐沙班期间发生急性肾功能衰竭的患者必须停止治疗。

治疗 DVT 和 PE，降低 DVT 和 PE 复发的风险

避免在 CrCl ＜ 30mL/min 的患者中使用利伐沙班，因为在这一患者人群中预期将引起利伐沙班暴露量的升高及药效学作用的增强。

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 CrCl < 15mL/min 的患者中，因为药物暴露量升高，应避免使用利伐沙班。根据临床指征定期评估肾功能（即，在肾功能可能减弱的情况下更频繁地评估）并对治疗进行相应调整。在使用利伐沙班期间，如发生急性肾功能衰竭，考虑进行剂量调整或停用利伐沙班。

与其它药物的相互作用

对于应用吡咯类抗真菌药（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（例如利托那韦）等全身用药的患者，不推荐同时使用利伐沙班。因为以上药物是 CYP3A4 和 P-gp 的强效抑制剂，因此，同用可能会引起有临床意义的利伐沙班血药浓度升高（平均 2.6 倍），增加出血风险。

在合并使用影响止血作用的药物（例如 NSAIDs、乙酰水杨酸 (ASA)、血小板聚集抑制剂或选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和 5- 羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)）的患者中，需小心用药。对于存在溃疡性胃肠疾病发生风险的患者，应考虑采取适当的预防性治疗。

其它出血风险

与其它抗栓药物一样，不推荐以下出血风险较高的患者使用利伐沙班 先天性或获得性出血性疾病，未控制的严重高血压，其他不伴活动期溃疡但可导致出血并发症的胃肠道疾病（如，炎症性肠病，食管炎，胃炎和胃食管反流病）；血管源性视网膜病；支气管扩张症或肺出血史。

髋部骨折手术的静脉血栓预防

尚无利伐沙班用于髋部骨折手术患者的干预性临床研究，以评价利伐沙班的疗效和安全性。

使用人工心脏瓣膜患者

尚未在使用人工心脏瓣膜的患者中研究利伐沙班的安全性和疗效；因此，没有任何数据支持利伐沙班可为这一患者人群提供充分抗凝作用。不推荐将利伐沙班应用于此类患者。

血流动力学不稳定的 PE 患者或需要溶栓或肺动脉取栓术的患者

对于血流动力学不稳定、或可能需要溶栓、或肺动脉栓子切除术的 PE 患者，不推荐将利伐沙班作为普通肝素的替代治疗，因为尚未在这些临床情况下研究利伐沙班的安全性和疗效。

有创性操作和手术治疗（择期髋或膝关节置换手术除外）之前及之后的剂量建议

如果需要接受有创性操作或手术治疗，在情况允许并基于医生的临床判断下，应在利伐沙班停药至少 24 小时之后再实施干预。

如不能将这一操作推迟，应权衡出血风险升高与干预的紧急性。

有创性操作或手术完成之后，如临床状况允许且已达到充分止血，应尽早重新开始利伐沙班治疗。

辅料信息

利伐沙班片内含有乳糖。有罕见的遗传性乳糖或半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良的患者不能服用该药物。

对驾驶及操作机器能力的影响

利伐沙班对驾车和机械操作能力的影响很小。

曾报告过晕厥（频率：少见）和头晕（频率：常见）等不良反应。患者出现这些不良反应时，不宜驾车或操作机械。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚未确定利伐沙班用于妊娠期妇女的安全性和疗效。动物研究显示有生殖毒性。

由于潜在的生殖毒性、内源的出血风险以及利伐沙班可以通过胎盘，因此，利伐沙班禁用于妊娠期妇女。

育龄妇女在接受利伐沙班治疗期间应避孕。

分娩

尚未在临床试验中研究利伐沙班在分娩期间的安全性及有效性。然而，在动物研究中，在 40mg/kg 的利伐沙班剂量下（约为在 20mg/ 日的人用剂量下，人体未结合药物最高暴露量的 6 倍），发生了母体出血以及母体及胎儿死亡。

哺乳期

尚未确定利伐沙班用于哺乳期妇女的安全性和疗效。动物研究的数据显示利伐沙班能进入母乳。因此利伐沙班禁用于哺乳期妇女。必须决定究竟是停止哺乳还是停止利伐沙班治疗。

生育力

尚未在人体中进行过评价利伐沙班对生育力产生影响的专门研究。在对雄性和雌性大鼠生育力所做的一项研究中，未观察到任何影响。

育龄妇女

需要抗凝治疗的育龄妇女必须咨询医师。

【儿童用药】

尚无任何证据明确利伐沙班用于 0-18 岁儿童的安全性和有效性。因此，不推荐将利伐沙班用于 18 岁以下的儿童。

【老年用药】

老年人的剂量需要依据出血风险、肾功能及全身状态决定，多数情况下无需调整剂量。

在利伐沙班 RECORD 1-3 临床研究的所有患者中，约有 54% 为 65 岁和大于 65 岁的患者，其中约有 15% 为大于 75 岁。在 ROCKET AF 研究中，约有 77% 为 65 岁和大于 65 岁的患者，其中约有 38% 为大于 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。因此，不建议将利伐沙班与吡咯 - 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轻度升高，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。与肾功能正常者相比，在中度肾功能损害者中使用红霉素可使利伐沙班的平均 AUC 增加 2.0 倍，C_{max} 升高 1.6 倍。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。

由于决奈达隆的临床数据有限，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 GP Ⅱb/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) 的延长情况超过叠加效应（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。在华法林末次给药后的第 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）都仅反映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），但没有出血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，尚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		
术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%)	2(0.1%)		1(0.1%)	1(0.1%)		7(0.6%)	6(0.5%)	

对 III 期临床研究的合并分析进一步确证了在单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、非干预性、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血栓预防药物疗法（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) 中，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（前三周内给予 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，利伐沙班组平均疗程为 208 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 天的初始非口服抗凝治疗。EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中，接受依诺肝素 /VKA 治疗的患者接受了平均疗程 8 天的初始非口服抗凝治疗。两个治疗组中均有约 12% 的患者合并使用阿司匹林抗栓治疗。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）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 2.0 得出非劣性的结论。

表 11 显示 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究主要复合终点及其组成部分的总体结果。

表 11：EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 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 (%)	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	
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	
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，按从随机化分配至计划疗程结束时 (3、6 或 12 个月) 所有确认的事件计算，而不按实际治疗时间计算。如果同一患者发生多种事件，该患者可能重复计入多个子分类。

† EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中的治疗方案：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 范围 2.5 (范围：2.0-3.0)]

图 2 及图 3 为 EINSTEIN DVT 及 EINSTEIN PE 研究中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 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

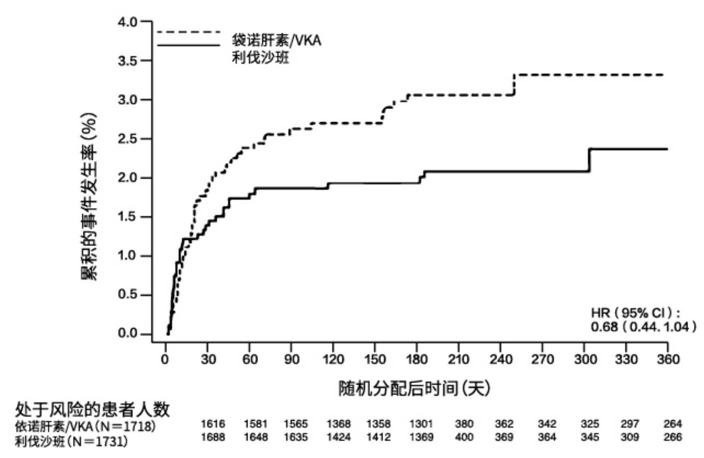
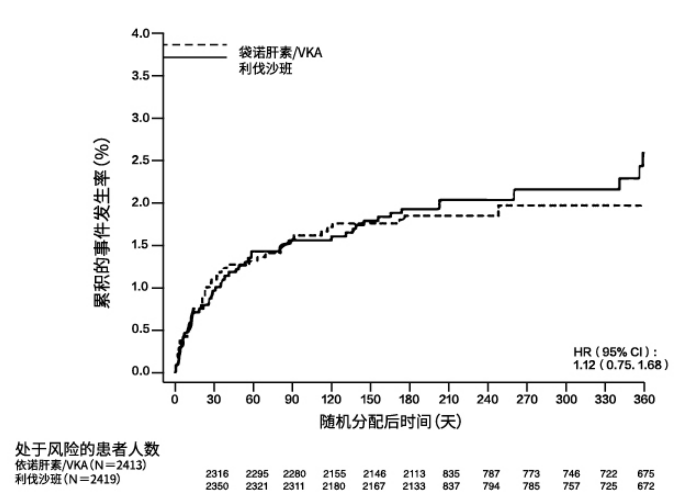


图 3：各治疗组首次发生复发性 DVT 或非致死性或致死性 PE 的复合终点的时间（意向性治疗人群）——EINSTEIN PE 研究



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)与安慰剂比较对预防复发性 DVT 及 PE 的作用。随机前根据研究者的评估，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治疗，利伐沙班组和安慰剂组的平均疗程均为 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% 的患者合并使用阿司匹林抗栓治疗。在 EINSTEIN Extension 研究中，约有 60% 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 研究中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)	

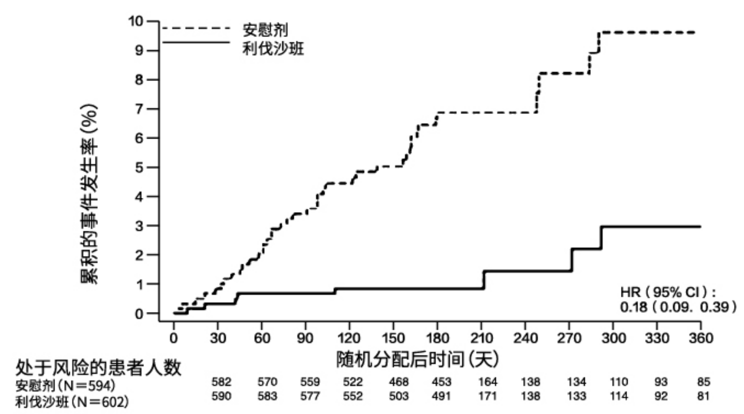
* 对于主要疗效分析，按从随机分配至计划疗程 (6 或 12 个月) 结束时，所有确认的事件计算，而不按实际治疗时间计算。

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，研究致



死性 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%)
大出血事件	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)
临床相关的非大出血	30 (2.7)	22 (2.0)	20 (1.8)
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、开放性、队列研究 (XALIA)，其中心终点裁定包括 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 - 49mL/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，血管性死亡和心肌梗死	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	非瓣膜性心房颤动患者 [a]		
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)，其中心结局裁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，预防其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剂量调整的 VKA，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; 改良 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，其选择性地阻断 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)，在凝血级联反应中发挥重要作用。利伐沙班在人体剂量依赖性抑制 Xa 因子活性，应用 Neoplastin® 试剂测定的凝血酶原时间 (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量 (AUC)，该剂量使暴露量水平至少为人体口服剂量 20mg 时药物暴露量的 13 倍。胚胎 - 胎仔生殖毒性可见大鼠母体出血及妊娠兔植入后妊娠丢失发生率升高，妊娠兔经口给予利伐沙班≥ 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饱腹状态下，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 片剂之后，由于吸收程度降低，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升高，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部位。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。避免在胃远端进行利伐沙班给药，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。

生物转化和消除

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 1mg 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：年轻人为 5-9 小时，老年人体内为 11-13 小时。

特殊人群

性别

在药代动力学和药效学方面，男性和女性患者之间不存在有临床意义的差异。

老年人

老年患者的血浆浓度比年轻患者高，其平均 AUC 值约为年轻患者的 1.5 倍，主要是由于老年患者 (表观) 总清除率和肾脏清除率降低。老年人的剂量需要依据出血风险、肾功能及全身状态决定，多数情况下无需调整剂量。在 60-76 岁老年受试者中的终末消除半衰期为 11 ～ 13 小时。

体重差异

极端体重 (<50 kg 或 >120 kg) 对利伐沙班的血浆浓度有轻微影响 (小于 25%)。

种族差异

在白种人、非洲裔美国人、拉丁美洲人、日本人或中国人患者中，未观察到利伐沙班药代动力学和药效学具有显著临床意义的种族间差异。

肝功能损害

在轻度肝功能损害 (Child Pugh A 类) 的肝硬化患者中，利伐沙班药代动力学仅发生轻微变化 (平均 AUC 升高 1.2 倍)，与健康对照组相近。在中度肝功能损害 (Child Pugh B 类) 的肝硬化患者中，利伐沙班的平均 AUC 与健康志愿者相比显著升高了 2.3 倍。非结合 AUC 升高了 2.6 倍。与中度肾功能损害患者相似，中度肝功能损害患者的利伐沙班肾脏清除降低。尚无重度肝功能损害患者的数据。

与健康志愿者相比，在中度肝损害患者中对于 Xa 因子活性的抑制作用升高了 2.6 倍；与之类似，PT 也延长了 2.1 倍。中度肝损害患者对利伐沙班更加敏感，导致浓度和 PT 之间 PK/PD 关系的斜率更高。

利伐沙班禁用于伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者，包括：肝损害达到 Child Pugh B 和 C 级的肝硬化患者。

肾功能损害

通过对肌酐清除率的测定，发现利伐沙班血药浓度的增加与肾功能的减退相关。利伐沙班血浆浓度 (AUC) 在轻度 (肌酐清除率 50-80 mL/min)、中度 (肌酐清除率 30-49 mL/min) 和重度 (肌酐清除率 15-29 mL/min) 肾功能损害患者中分别升高 1.4、1.5 和 1.6 倍。药效的相应增强更为明显。与健康受试者相比，在轻度、中度和重度肾功能损害患者中对 Xa 因子的总抑制率分别增加了 1.5、1.9 和 2.0 倍；与之类似，凝血酶原时间分别延长了 1.3、2.2 和 2.4 倍。尚无肌酐清除率 <15 mL/min 的患者的数据。

由于利伐沙班的血浆蛋白结合率较高，因此利伐沙班不易被透析。

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

对于轻度 (肌酐清除率：50-80mL/ min) 或中度肾脏损害 (肌酐清除率：30-49mL/ min) 的患者，无需调整利伐沙班剂量。关于严重肾功能损害 (肌酐清除率：15-29mL/ min) 患者的有限临床资料表明，利伐沙班的血药浓度在这一患者人群中明显升高。因此，这些患者应避免使用利伐沙班。肌酐清除率 <30mL/min 的患者避免使用利伐沙班。

治疗 DVT 和 PE; 降低 DVT 和 PE 复发的风险

在 CrCl < 30mL/min 的患者中应避免使用利伐沙班。

非瓣膜性房颤成年患者，降低卒中和体循环栓塞风险

肌酐清除率 <15mL/min 的患者避免使用利伐沙班。肌酐清除率为 15-29mL/min 的患者慎用利伐沙班。

患者药代动力学数据

在服用 10 mg，每日 1 次利伐沙班预防 VTE 的患者中，给药后 2 ～ 4 小时 (90% 的预测区间) 和 24 小时 (大致代表给药间期的最高浓度和最低浓度) 的几何平均浓度分别为 101 (7 ～ 273) 和 14 (4 ～ 51) μg/L。

在使用 20mg (每日一次) 利伐沙班治疗急性 DVT 的患者中，给药后 2 ～ 4 h 以及约 24 h 时 (大致代表给药期间的最高浓度和最低浓度)，浓度的几何平均值 (90% 预测区间) 分别为 215 (22 ～ 535) 和 32 (6-239) μg/L。

药代动力学 / 药效学关系

宽范围剂量 (5 ～ 30 mg，每日两次) 给药之后评价了利伐沙班血浆浓度与多个药效学终点 (Xa 因子抑制、PT、aPTT、Heptest) 之间的药代动力学 / 药效学 (PK/PD) 关系。通过 E_{max} 模型可以最佳地描述利伐沙班浓度和 Xa 因子活性之间的关系。对于 PT，使用线性截距模型通常可以更好地描述数据。根据所使用的 PT 试剂不同，斜率有相当大的差异。使用 Neoplastin® PT 时，基线 PT 约为 13s，斜率约为 3 ～ 4 s/(100 μg/L)。II 期和 III 期研究中 PK/PD 分析结果与在健康受试者中所确定的数据一致。在患者中，基线因子 Xa 和 PT 会受到手术影响，导致手术后第一天和稳态之间的浓度 -PT 斜率有差异。

【贮藏】 密封保存。

【包装】 铝塑包装，5 片 / 盒，7 片 / 盒，10 片 / 盒，14 片 / 盒，20 片 / 盒，28 片 / 盒，30 片 / 盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 YBH03322020

【批准文号】 国药准字 H20203470

【药品上市许可持有人】

持有人名称：江苏嘉逸医药有限公司

持有人地址：南通经济技术开发区通旺路 29 号

邮政编码：226017

电话号码：0513-55093859

传真号码：0513-55093859-8010

【生产企业】

企业名称：江苏嘉逸医药有限公司

生产地址：南通经济技术开发区通旺路 29 号

邮政编码：226017

电话号码：0513-55093859

传真号码：0513-55093859-8010