

# 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，将使血栓塞事件风险升高。为降低这种风险，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，需考虑是否另一种抗凝剂。

### B. 胎盘/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因素。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；同时使用抗凝止血的其他药物，例如非甾体类抗炎药（NSAIDs）、血小板抑制剂、其他抗凝剂；创伤性或非创伤性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]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 Plan

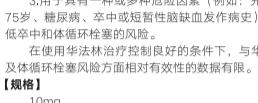
### [成份]

主要成份：利伐沙班

化学名称：

5-氯-1-[(5S)-2-氧-3-[4-(3-氧-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁烷-5-基]甲基]-2-噁唑-4-羧酸

化学结构式：



### [性状]

本品为红色薄膜衣片，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P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10mg，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。

对于接受髋关节大手术的患者，推荐治疗疗程为12天。

如果发生深静脉，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和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3-6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的患者，应考虑给予较长时间的治疗。

对于完成至少6个月短期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20mg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1-3周	15mg，每日两次	30mg
	从第22天起	20mg，每日一次	20mg
降低DVT和PE复发的风险	完成至少6个月DVT或PE治疗后	10mg每日一次，或20mg每日一次或20mg片剂	10mg
			或20mg

如果在15mg每日两次治疗期间（第1-2天）发生漏服，患者应立即服用利伐沙班，以确保每次服用30mg利伐沙班。在这种情况下可能需要一次服用两片15mg片剂。之后，应按照用葞性剂量接受常规的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，并于次日依推荐剂量继续接受每日一次给药。为了避免为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

推荐剂量为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。

在利伐沙班治疗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。不应用于弥补漏服的剂量而在一日之内将剂量加倍。

因手足抽搐症治疗而停药

如果为了降低手或其他干预过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期延缓治疗或利伐沙班第一次给药24小时后时，必须权衡出血风险的升高与干预期治疗的紧迫性。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，可在服用前将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给药的部位，应避免在胃端给药，因为在胃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，应立即通过鼻内营养方式给予药物。

压碎的10mg、15mg或20mg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。

从推生素拮抗剂(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值会呈现假性升高，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。

从利伐沙班转换为推生素拮抗剂(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治疗。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值调整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。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小时开始服用利伐沙班，持续给药的（例如普通肝素静滴给药），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）或重度肾功能损害（肌酐清除率CrCl：30~50mL/min）的患者中应避免使用利伐沙班。

中度（肌酐清除率30~49mL/min）或严重（肌酐清除率<30mL/min）的患者，无需调整剂量。避免在CrCl<30mL/min的患者中使用利伐沙班。

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）的患者，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，患者应接受15mg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和PE复发的风险，必须将剂量从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。

-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的患者应避免使用利伐沙班。

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。

接受心脏起搏器的非瓣膜性房颤成年患者

对于既往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]

由于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（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病率。

在针对已知的适应症的临床试验期间，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和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10周，20mg口服，每日一次（EINSTEIN DVT、EINSTEIN PE）；或接受利伐沙班20mg口服，每日一次（EINSTEIN Extension、EINSTEIN Choice）。

以治疗DVT和PE，并降低DVT和/或PE复发的风险的患者；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，与永久性药物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研究中经历的各种类型的出血事件-治疗期加2天

参数	利伐沙班 N=7111 n (%)	华法林 N=7125 n (%)	利伐沙班与华法林相比 HR (95% CI)
大出血 <sup>1</sup>	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
颅内出血 (ICH) <sup>1</sup>	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
出血性卒中 <sup>2</sup>	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) <sup>1</sup>	221 (2.0)	140 (1.9)	1.61 (1.30, 1.99)
致死性出血 <sup>2</sup>	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)

在首次给药之后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关危险性1.5倍）。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在不同类别中，同一名患者可能出现在不同类别中。

表3: EINSTEIN DVT及EINSTEIN PE研究中报告的≥1%的其他不良反应

在EINSTEIN DVT及EINSTEIN PE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。

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。

在EINSTEIN Choice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。

在RECORD 1-3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。

## 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RECORD1-3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。在临床试验中，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高，但风险-收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-g泵抑制剂

将利伐沙班和酮康唑(400mg，每日一次)或利托那韦(600mg，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C<sub>max</sub>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CYP3A4-抗真菌剂(例如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑)或P-g蛋白酶抑制剂全身用药时联合。这些活性物质是CYP3A4/P-g泵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/P-g泵的强效抑制剂的克拉霉素(500mg，每日两次)使利伐沙班的平均AUC升高了1.5倍，使C<sub>max</sub>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-g泵的红霉素(500mg，每日三次)使利伐沙班的平均AUC和C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>升高1.6倍。肾功能损害者会累加红霉素的药效(参见[注意事项])。

氯康唑(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，C<sub>max</sub>升高1.3倍。上述上升并不视为具有临床意义。

由于利伐沙班两条消除途径之一(CYP3A4或P-g泵)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/P-g泵的强效抑制剂将使利伐沙班的疗效与之相似。

联用依诺肝素(40mg，单次给药)和利伐沙班(10mg，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。

如果患者在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/小板聚集抑制剂**

将利伐沙班(15mg)和500mg普塞普生，未观察到出血时间有临床意义的延长。尽管如此，某些个体可能更增加明显的出血风险作用。

将利伐沙班与500mg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(300mg负荷剂量，随后75mg维持剂量)并未显示出与利伐沙班(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。它与小板聚集、选择性COX II a受体无关。

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/SNR**

利伐沙班与其他抗凝剂一样。由于其对血小板的影晌，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**

患者们从维生素K拮抗剂华法林(INR2.0-3.0)换为利伐沙班(20mg)或者从利伐沙班(20mg)转换为华法林(INR2.0-3.0)治疗时，凝血酶原时间(INR或Neoplastin)的延长情况超重叠加效应(可参见个体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。

若要在更换药物时间检测利伐沙班的药效作用，可以采用抗Xa因子活性、PICT和Hestest，因为这些检测方法不能排除华法林影响。在华法林次见给药后的第4天，所有检测(如凝血酶原时间(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<sub>trough</sub>)时(上一次摄入利伐沙班后的24小时)使用INR测定。因为在这些时间点该检测要受到利伐沙班的影响最小。

未观察到利伐沙班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，除非患者的血栓形成的风险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。

其它联合用药

将利伐沙班与味达唑类(CYP3A4底物)、地高辛(P-g底物)或阿托伐他汀(CYP3A4和P-g底物)、莫美拉唑(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]

曾报告少数组药过量病例(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，预期会观察到一些反应。

尚无对抗利伐沙班药效的特异性拮抗剂。利伐沙班用量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治疗方式。应根据需要采取适当的对症治疗，例如机械压缩(如针对深静脉血栓)、采用口服抗凝剂进行手足止血、补液和血浆治疗支持、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)、激活的凝血酶原复合物(APCC)或组织因子(rFVIIa)。但是，目前将这些药物用于利伐沙班治疗的患者经验非常有限。上述建议是基于有限的非临床数据。可根据凝血改善情况，考虑调整重组rFVIIa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。有将氨基环糊精用于利伐沙班的患者的有限经验，尚未将氨基环糊精或抑肽酶用于治疗利伐沙班的患者的经验。对服用利伐沙班的患者使用全血止血剂去氨加压素的获益缺乏科学数据和经验。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、双盲的三期临床研究(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，患者使用利伐沙班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(所有通过静脉造影检测到的或疑似DVT，非致死性PE及死亡)以及重大VTE事件(最近30天DVT、非致死性PE和IVT相关的死亡)的发病率。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治疗组及依诺肝素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例接受全膝关节置换术的患者	2531例接受全膝关节置换术的患者

术后的治疗 利伐沙班 依诺肝素 p 利伐沙班 依诺肝素 p 利伐沙班 依诺肝素 p

10 mg od 40 mg od 10 mg od 40 mg od 10 mg od 40 mg od

35 ± 4 35 ± 4 35 ± 4 35 ± 4 35 ± 4 35 ± 4

主要VTE 181(0.1%) 583(7.7%) <0.001 17(2.0%) 81(9.3%) <0.001 79(0.6%) 166(18.9%) <0.001

主要VTE 4(0.2%) 332(0.2%) <0.001 60(0.4%) 49(5.1%) <0.001 91(0.1%) 242(2.6%) <0.001

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%)

对三期临床研究的分析进一步证实了在单独研究中获得的数据：以依诺肝素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名接受腹部或胸部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和其他静脉预防药物疗法(标准疗法)进行比较。在利伐沙班组(n=8,778)和标准疗法组(n=8,335)中，分别有57% (0.6%) 和88% (1.0%) 患者出现了症状性VTE (HR 0.63; 95% CI 0.43-0.91；安全性分析人群)。所有这些药物用于利伐沙班治疗的患者经验非常有限。上述建议是基于有限的非临床数据。可根据凝血改善情况，考虑调整重组rFVIIa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。有将氨基环糊精用于利伐沙班的患者的有限经验，尚未将氨基环糊精或抑肽酶用于治疗利伐沙班的患者的经验。对服用利伐沙班的患者使用全血止血剂去氨加压素的获益缺乏科学数据和经验。由于利伐沙班的血浆蛋白结合率较高，不易被透析。

预防DVT和PE：降低DVT和PE复发的风险

在EINSTEIN DVT及EINSTEIN PE研究中，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的复合终点)优于依诺肝素/VKA。

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部分结果。

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\* 依诺肝素/VKA\* HR (95% CI)

EINSTEIN DVT研究 N=1731 n (%) N=1718 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 (%) N=2413 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)

\*对于主要有效性的分析，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。如果同一患者发生多例事件，该患者可能重复计算入多个分子分母。

\*EINSTEIN DVT及EINSTEIN PE研究的治疗方案：利伐沙班15mg，每日两次，持续2周；之后20mg，每日一次；依诺肝素/VKA(依诺肝素：1mg/kg每日两次，VKA：1个单位/日)个性化调整剂量以达到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

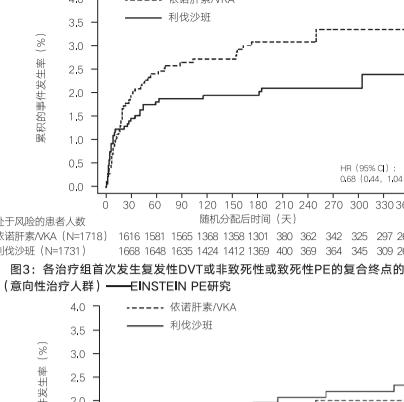


图3：各治疗组首次发生复发性DVT或非致死性或致死性PE的复合终点的时间(意向性治疗人群) — EINSTEIN PE研究

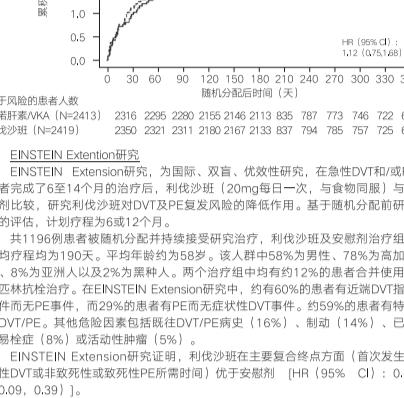


图4：各治疗组首次发生复发性DVT或非致死性或致死性PE的复合终点的时间(意向性治疗人群) — EINSTEIN Extension研究



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

事件	利伐沙班 20 mg*	安慰剂	利伐沙班与安慰剂相比
事件	N = 602	N = 594	风险比 (95% CI)
n (%)	n (%)	n (%)	(95% CI)
主要复合终点	8 (1.3)	42 (7.1)	0.18 (0.09, 0.39)
p值	<0.0001		

\*利伐沙班20 mg od vs. ASA 100 mg od; HR: 0.38 (0.09, 0.59)

\*\*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)

†利伐沙班20 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)，其中终点判定包括 VTE 复发、大出血和死亡。5,142 例急性 DVT 患者接受了利伐沙班的长期安全性研究，并与临床实践中标准的抗凝治疗进行比较，利伐沙班的长期安全性。

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 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 构成的复合终点事件。

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 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 构成的复合终点事件。

在 EINSTEIN CHOICE 研究中 (表 13)，在主要疗效终点上利