

核准日期：2025 年 06 月 30 日

修改日期：2025 年 08 月 20 日 2026 年 01 月 06 日



## 利伐沙班口崩片说明书

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：利伐沙班口崩片

英文名称：Rivaroxaban Orally Disintegrating Tablets

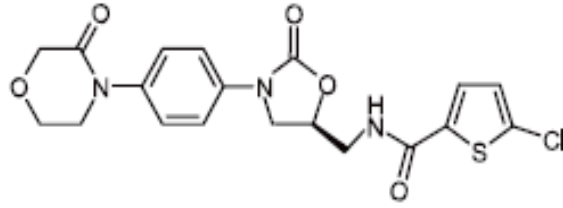
汉语拼音：Lifashaban Koubengpian

### 【成份】

本品活性成份为利伐沙班。

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<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：435.88

辅料：甘露醇、交联聚维酮、羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、玉米淀粉甘露醇、胶态二氧化硅、硬脂富马酸钠、菠萝香精、三氯蔗糖。

### 【性状】

本品为白色或类白色圆形片。

### 【适应症】

#### 成人

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。

#### 儿科人群

用于18岁以下且体重为30 kg-50 kg及50kg以上的儿童和青少年静脉血栓栓塞症（VTE）患者经过初始非口服抗凝治疗至少5天后的VTE治疗及预防VTE复发。

### 【规格】

- （1）10mg；
- （2）15mg。

## 【用法用量】

### 利伐沙班给药方式：

口服。

本品放在舌头上浸润唾液后会崩解，因此可以无水服用。另外，也可以用水送服。

利伐沙班 10mg 可与食物同服，也可以单独服用。

利伐沙班 15mg 应与食物同服。

### 成人

### 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 10 mg 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 10 mg 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. 利伐沙班口崩片用于 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。

#### 治疗儿童和青少年的 VTE 及预防 VTE 复发

18 岁以下儿童和青少年的利伐沙班治疗应在接受至少 5 天初始非口服抗凝治疗后开始。

根据体重计算儿童和青少年的给药剂量。

- 体重 30-50 kg:

推荐利伐沙班 15 mg 每日给药一次。该剂量为日治疗最大剂量。

- 体重 ≥50 kg:

推荐利伐沙班 20 mg 每日给药一次。该剂量为日治疗最大剂量。

- 对于体重 <30 kg:

应使用利伐沙班干混悬剂，请参阅利伐沙班干混悬剂的说明书。

应定期监测儿童的体重并复核用药剂量，以确保维持治疗剂量。剂量调整只能根据体重变化进行。

儿童和青少年应持续接受至少 3 个月的治疗。如临床需要，可将治疗延长至 12 个月。在儿童中尚无可用数据支持治疗 6 个月后降低剂量。应根据血栓的复发风险与潜在的出血风险，评估个体患者 3 个月后继续治疗的获益-风险比。

如果存在漏服药物的情况，应在发现漏服后尽快补服，但仅可在当天补服。如果不可行，患者应跳过该次给药并按处方继续下一次给药。患者不应为了弥补漏服的剂量而将下一次用药剂量加倍。

#### 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

##### **成人患者：**

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 利伐沙班口崩片与 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。在给予利伐沙班 15mg 后，应当立即通过肠内营养方式给予食物。

10mg、15mg 利伐沙班口崩片在水中可稳定长达 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。

##### **体重为 30 kg-50 kg 及 50kg 以上的儿童和青少年患者：**

本品放在舌头上浸润唾液后会崩解，因此可以无水服用。另外，也可以用水送服。还应与食物同服（参见【临床药理】）。本品两次给药应间隔约 24 小时。

如果患者在接受给药后立即吐出药物或在给药 30 分钟内呕吐，应重新给药。

但如果患者在给药 30 分钟后呕吐，则不应重新给药，并应按计划进行下一次给药。

不得为了将剂量分成小份给药而尝试掰开本品。

利伐沙班口崩片可与水混合成混悬液后，通过鼻饲管或胃饲管给药（参见如上描述）。

### 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)  $\leq 3.0$  时，开始利伐沙班治疗。

对成人中 DVT、PE 治疗和预防复发，以及儿童和青少年中 VTE 治疗和预防复发的患者，应停用 VKA，在国际标准化比值 (INR)  $\leq 2.5$  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）

成人：

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  $\geq 2.0$ 。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。

儿童患者：

从利伐沙班转换为 VKA 的儿童患者需要在 VKA 首次给药后继续服用利伐沙班 48 小时。合用 2 天后，应在下一次利伐沙班预定给药前获得 INR。建议继续合用利伐沙班和 VKA，直至 INR  $\geq 2.0$ 。停用利伐沙班后，在末次给药 24 小时后，进行 INR 的检测可能会更可靠（参见【药物相互作用】）。

### 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

##### 成人

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。

##### 儿童人群

- 轻度肾功能损害的儿童和青少年患者（肾小球滤过率 50-80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）：根据成人患者数据和有限的儿童患者数据，无需调整剂量（参见【临床药理】）。
- 中度或重度肾功能损害儿童和青少年患者（肾小球滤过率 < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）：不建议使用利伐沙班，因为缺乏临床数据（参见【注意事项】）。

### 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。

尚未获得肝功能损害儿童患者的临床数据。

### 体重

成人无需调整剂量（参见【临床药理】）

在儿童患者中，根据体重确定剂量。

### 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】**

以下具有临床意义的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 <sup>†</sup>	395 (3.6)	386 (3.5)	1.04 (0.90, 1.20)
颅内出血 (ICH) <sup>‡</sup>	55 (0.5)	84 (0.7)	0.67 (0.47, 0.93)
出血性卒中 <sup>§</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>¶</sup>	221 (2.0)	140 (1.2)	1.61 (1.30, 1.99)
致死性出血 <sup>#</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)

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 $\geq 2$  g/dL、输注 $\geq 2$  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。

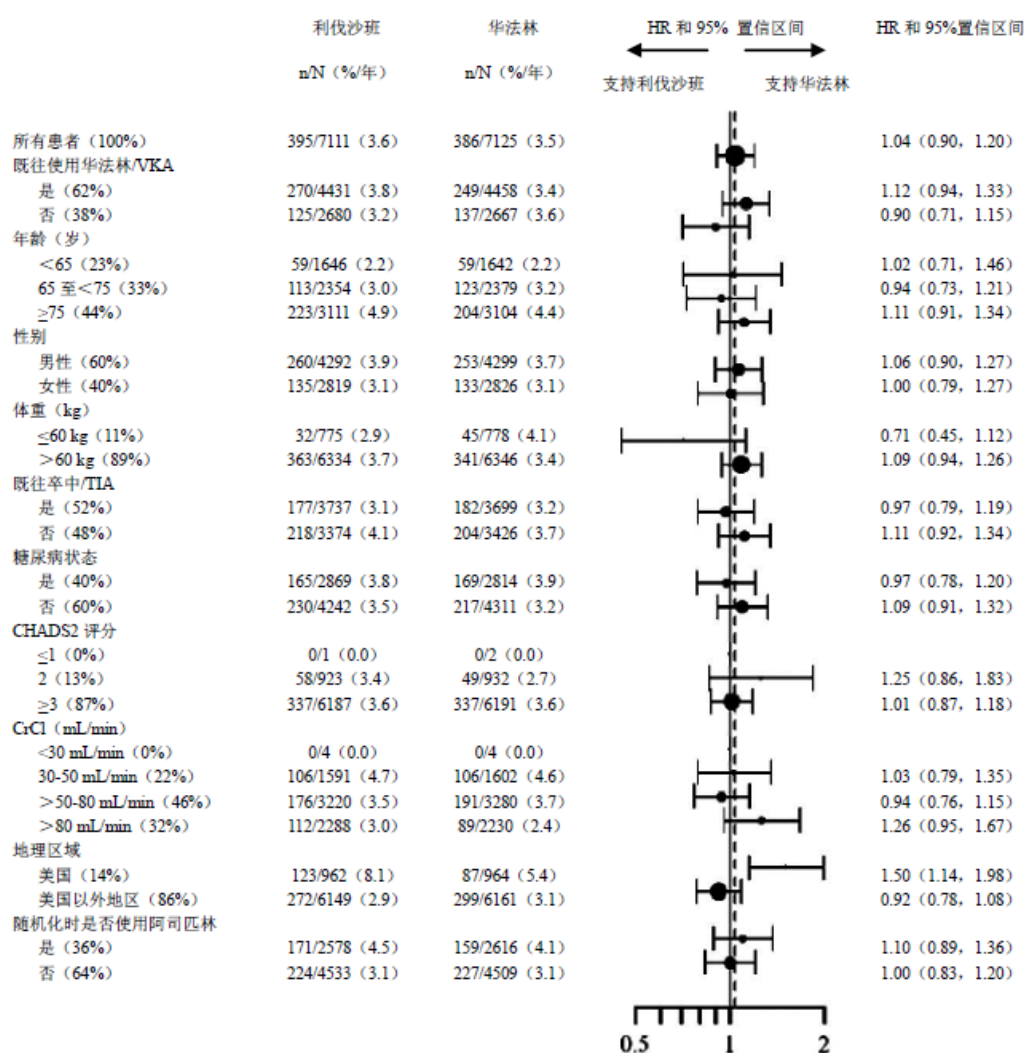
§ 在本表中, 出血性卒中特定指的是治疗期加 2 天内患者的非创伤性脑实质内和/或脑室内血肿。

¶ 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现同质性或异质性。

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 <sup>†</sup> N = 4130 n (%)	依诺肝素/VKA <sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup>	3 (<0.1)	10 (0.2)
腹膜后 <sup>‡</sup>	1 (<0.1)	8 (0.2)
眼内 <sup>‡</sup>	3 (<0.1)	2 (<0.1)
关节内 <sup>‡</sup>	0	4 (<0.1)
非致死性非重要器官出血 <sup>§</sup>	27 (0.7)	37 (0.9)
Hb 降低 $\geq$ 2g/dL	28 (0.7)	42 (1.0)
输注 $\geq$ 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。

<sup>†</sup> 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）]。

<sup>‡</sup> 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。

<sup>§</sup> 造成 Hb 降低 $\geq$  2 g/dL 及/或输注 $\geq$  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 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 4 显示了 EINSTEIN Choice 研究中经历大出血事件的患者人数。

**表 4. EINSTEIN CHOICE 研究中的出血事件\***

参数	利伐沙班 <sup>†</sup> 10 mg N=1127 n (%)	利伐沙班 <sup>†</sup> 20 mg N=1107 n (%)	乙酰水杨酸（阿司匹林） <sup>†</sup> 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 <sup>§</sup>	3 (0.3)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
临床相关的非大（CRNM）出血 <sup>¶</sup>	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。

<sup>†</sup> 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。

<sup>§</sup> 非致死性或非重要器官内的大出血，但造成 Hb 降低 $\geq 2$  g/dL 和/或输注 $\geq 2$  单位全血或浓缩红细胞。

<sup>¶</sup> 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。

### 在髌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 5 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 5. 在接受髌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 <sup>†</sup>
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 <sup>‡</sup>	261 (5.8)	251 (5.6)
髌关节手术研究	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 <sup>‡</sup>	201 (6.1)	191 (5.8)
<b>膝关节手术研究</b>	<b>N = 1206</b>	<b>N = 1226</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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 <sup>‡</sup>	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。

<sup>†</sup>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）

<sup>‡</sup>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 DVT 和 EINSTEIN PE 研究中，接受利伐沙班治疗的患者报告的≥1%非出血性不良反应参见表 6。

**表 6. 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 (%)
胃肠系统疾病		
腹痛	46 (2.7)	25 (1.5)
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲乏	24 (1.4)	15 (0.9)
各种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)
<b>EINSTEIN PE 研究</b>	<b>利伐沙班 20 mg</b> <b>N=2412</b> <b>N (%)</b>	<b>依诺肝素/VKA</b> <b>N=2405</b> <b>N (%)</b>
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 7 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 7. 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 <sup>†</sup> N=4524 n (%)
各种损伤、中毒及操作并发症		
伤口分泌	125 (2.8)	89 (2.0)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肢体疼痛	74 (1.7)	55 (1.2)
肌肉痉挛	52 (1.2)	32 (0.7)
各类神经系统疾病		
晕厥	55 (1.2)	32 (0.7)
皮肤及皮下组织类疾病		
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。

<sup>†</sup> 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。

### 不良反应列表

下面的表 8 中依照系统器官分类（MedDRA 中的分类）和频率总结了在成人和儿童患者中使用利伐沙班报告的不良反应的频率。

频率定义如下：

十分常见：≥ 1/10

常见：≥ 1/100 至 < 1/10

偶见：≥ 1/1,000 至 < 1/100

罕见：≥ 1/10,000 至 < 1/1,000

十分罕见：< 1/10,000

未知：根据现有数据无法做出估计。

**表 8： 成人患者 III 期临床研究或上市后使用期间和儿童患者的 2 项 II 期和 2 项 III 期研究期间报告的所有不良反应\***

常见	偶见	罕见	十分罕见	未知
<b>血液及淋巴系统疾病</b>				
贫血（包括相应的实验室参数）	血小板增多症（包括血小板计数升高） <sup>A</sup> ， 血小板减少症			
<b>免疫系统疾病</b>				
	过敏反应，过敏性皮炎，血管性水肿和过敏性水肿		速发严重过敏反应（包括过敏性休克）	
<b>各类神经系统疾病</b>				
头晕，头痛	大脑出血和颅内出血，晕厥			
<b>眼器官疾病</b>				
眼出血（包括结膜出血）				
<b>心脏器官疾病</b>				
	心动过速			
<b>血管与淋巴管类疾病</b>				
低血压，血肿				
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>				
鼻衄，咯血			嗜酸粒细胞性肺炎	
<b>胃肠系统疾病</b>				
牙龈出血，胃肠道出血（包括直肠出血），胃肠道和腹部疼痛，消化不良，恶心，便秘 <sup>A</sup> ，腹泻，呕吐 <sup>A</sup>	口干			

肝胆系统疾病				
转氨酶升高	肝功能损害, 胆红素增加, 血碱性磷酸酶升高 <sup>A</sup> , GGT 增高 <sup>A</sup>	黄疸, 结合胆红素升高 (伴或不伴 ALT 升高), 胆汁淤积, 肝炎 (含肝细胞损伤)		

常见	偶见	罕见	十分罕见	未知
----	----	----	------	----

皮肤及皮下组织类疾病				
------------	--	--	--	--

瘙痒 (包括偶见的全身性瘙痒)、皮疹、瘀斑, 皮肤和皮下出血	荨麻疹		Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症, 药疹合并嗜酸性粒细胞增多及全身症状	
--------------------------------	-----	--	---	--

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
---------------	--	--	--	--

肢体疼痛 <sup>A</sup>	关节积血	肌肉出血		出血继发的骨筋膜室综合征
-------------------	------	------	--	--------------

肾脏及泌尿系统疾病				
-----------	--	--	--	--

泌尿生殖道出血 (包括血尿症和月经量过多 <sup>B</sup> ), 肾功能损害 (包括血肌酐升高、血尿素升高)				足以导致灌注不足的出血继发的肾衰/急性肾脏衰竭, 抗凝药相关性肾病
--	--	--	--	-----------------------------------

全身性疾病及给药部位各种反应				
----------------	--	--	--	--

发热 <sup>A</sup> , 外周水肿, 全身力量和精力下降 (包括疲乏和乏力)	感觉不适 (包括不适)	局部水肿 <sup>A</sup>		
---	-------------	-------------------	--	--

各类检查				
------	--	--	--	--

	LDH 增加 <sup>A</sup> 、脂肪酶升高 <sup>A</sup> 、淀粉酶升高 <sup>A</sup>			
--	---	--	--	--

各类损伤、中毒及操作并发症				
---------------	--	--	--	--

术后出血 (包括术后贫血和伤口出血), 挫伤, 伤口分泌 <sup>A</sup>		血管假性动脉瘤 <sup>C</sup>		
---	--	----------------------	--	--

- 
- A: 在接受择期髋关节或膝关节置换手术成人患者的 VTE 预防时有观察到
  - B: 在 DVT、PE 治疗以及预防复发时有观察到, 属于年龄<55 岁女性患者中十分常见事件
  - C: 在患者 ACS 后(经皮冠状动脉介入治疗后)动脉粥样硬化血栓形成事件预防治疗时有观察到, 属于偶见事件
  - \* 在选择的 III 期研究中, 在收集不良事件时采用了一种预设的挑选方法。在对这些研究进行分析后, 发现不良反应的发生率并未升高, 且未发现新的不良反应。

## 儿童患者

儿童和青少年的安全性评估基于在出生至<18 岁的儿童患者中开展的 2 项 II 期和 1 项 III 期开放性阳性对照研究的安全性数据。在各儿童年龄组患者中, 利伐沙班与对照药物的安全性结果基本相似。总体而言, 尽管由于患者人数较少导致评估受限, 但接受利伐沙班治疗的 412 例儿童和青少年患者中的安全性特征与在成人中观察到的相似, 且在各年龄亚组中保持一致。

在儿童患者中, 头痛(十分常见, 16.7%)、发热(十分常见, 11.7%)、鼻衄(十分常见, 11.2%)、呕吐(十分常见, 10.7%)、心动过速(常见, 1.5%)、胆红素升高(常见, 1.5%)和结合胆红素升高(偶见, 0.7%)的报告频率高于成人。青少年女性在月经初潮后观察到月经量过多的发生率 6.6%(常见)与成人一致。在成人上市后经验中观察到的血小板减少症在儿童临床研究中常见(4.6%)。儿童患者的药物不良反应的严重程度主要为轻度至中度。

## 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。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

肝胆系统疾病: 黄疸、胆汁淤积、肝炎(含肝细胞损伤)

免疫系统疾病: 超敏反应、速发严重过敏反应、过敏性休克、血管性水肿

各类神经系统疾病: 单侧轻瘫

肾脏疾病: 抗凝药相关性肾病

呼吸系统、胸及纵隔疾病: 嗜酸粒细胞性肺炎

皮肤及皮下组织疾病: Stevens-Johnson 综合征, 药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状(DRESS)。

## 【禁忌】

利伐沙班禁用于下述患者:

1. 对利伐沙班或本品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（参见【药物过量】）。

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、P2Y<sub>12</sub> 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。

利伐沙班在伴 CNS 感染的脑静脉和静脉窦血栓形成的儿童中的应用数据有限。应在利伐沙班治疗前和治疗期间仔细评估出血风险。

- 抗凝作用的逆转

由于与血浆蛋白的高度结合，利伐沙班无法被透析清除。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。可考虑使用促凝血剂，如凝血酶原复合物浓缩剂（PCC）、活化凝血酶原复合物浓缩剂或重组 VIIa 因子，但尚未经过临床有效性和安全性试验评估。不推荐通过凝血试验（PT，INR 或 aPTT）或抗 Xa 因子活性来监测利伐沙班的抗凝作用。参见【药物过量】。

- 脊椎/硬膜外麻醉或腰椎穿刺

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神经轴（硬膜外或脊椎）麻醉或腰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，应权衡诊断程序的紧急程度。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。

尚未获得有关在接受拜瑞妥治疗的儿童中放置或移除轴索导管时机的可用数据。在此类情况下，停用利伐沙班，并考虑使用短效非口服抗凝剂。

- 肾功能损害

成人

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  $CrCl < 30\text{mL}/\text{min}$  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  $CrCl 30-50\text{mL}/\text{min}$  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  $CrCl < 30\text{mL}/\text{min}$  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  $CrCl < 15\text{ mL/min}$  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。

#### 儿童人群

由于尚未获得临床数据，故不建议中度或重度肾功能损害（肾小球滤过率  $< 50\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）的儿童和青少年患者使用利伐沙班。

#### • 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。尚未获得利伐沙班合并接受 CYP3A4 和 P-gp 强效抑制剂全身治疗的儿童患者的临床数据。

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。

#### 癌症患者

恶性疾病患者可能同时伴有较高的出血和血栓形成风险。如果患者有活动性癌症，则应根据肿瘤位置、抗肿瘤治疗方案和疾病阶段，权衡抗血栓治疗的个体获益与出血风险。在利伐沙班治疗期间，肿瘤位于胃肠道或泌尿生殖道的，出血风险升高。

存在出血风险较高的恶性肿瘤患者，禁用利伐沙班（参见【禁忌】）。

- 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

利伐沙班不应用于近期接受经导管主动脉瓣置换术（TAVR）的患者的血栓预防。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有效性；因此，没有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。

- 抗磷脂综合征患者

直接口服抗凝剂包括利伐沙班不推荐用于被诊断为抗磷脂综合征的有血栓形成史的患者。特别是对于具有三阳（狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、抗 $\beta$ 2-糖蛋白 1 抗体）的患者，与维生素 K 拮抗剂相比，使用直接口服抗凝剂治疗可能伴随血栓事件复发率增加。

- 皮肤反应

利伐沙班上市后监测中已经报告了严重的皮肤反应，包括 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症和 DRESS 综合征（见【不良反应】）。在治疗早期，患者发生这些反应的风险似乎最高：大多数病例在治疗的前几周发生反应。首次出现重度皮疹（例如皮疹播散、强烈和/或起水泡）或任何其他超敏反应体征伴粘膜损伤时，应停用利伐沙班。

- 辅料信息

本品每剂含<1 mmol 钠（23 mg），即基本上“无钠”。

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。

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。

**【儿童用药】**

目前尚无数据证实利伐沙班用于 0-18 岁儿童除 VTE 治疗和预防复发外其他适应症的安全性和有效性。因此，不推荐将利伐沙班用于 18 岁以下儿童除 VTE

治疗和预防复发以外的其他适应症。

### 【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】

利伐沙班在儿童人群中的药物相互作用程度尚未确定。应考虑将以下在成人中获得的药物相互作用数据和【注意事项】的警告数据用于儿童人群。

#### 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<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(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。利伐沙班与克拉霉素之间的相互作用对于大多数患者可能无临床相关性，但对于高风险患者可具有潜在的临床显著性。(肾功能损害患者见【注意事项】)。

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。利伐沙班与红霉素之间的相互作用对于大多数患者可能无临床相关性，但对于高风险患者可具有潜在的临床显著性。

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。利伐沙班与氟康唑之间的相互作用对于大多数患者可能无临床相关性，但对于高风险患者可具有潜在的临床显著性。（肾功能损害患者见【注意事项】）。

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】

在成人中，已有少数用药过量的病例报道（最高剂量达 1960mg）。如发生用药过量，应对患者进行严密监测，注意出血并发症或其他不良反应（见“出血的处理”部分）。儿童的可用数据有限。

由于成人吸收程度有限，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，但尚无儿童超治疗剂量的可用数据。

由于与血浆蛋白的高度结合，利伐沙班无法被透析清除。利伐沙班用药过量后可考虑使用活性炭减少其吸收。参见【注意事项】。

对于成人，现有对抗利伐沙班药效的特异性拮抗剂，但儿童中尚未确定。

#### 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。根据群体药代动力学模型计算儿童用药半衰期预计会更短（参见【临床药理】）。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。Andexanet alfa 作为一种特异性人凝血因子 Xa 抑制剂的逆转剂，尚未批准用于儿童。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 VII a 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。尚无在接受利伐沙班治疗的儿童中使用这些药物的经验。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。

### 【临床药理】

## 作用机制

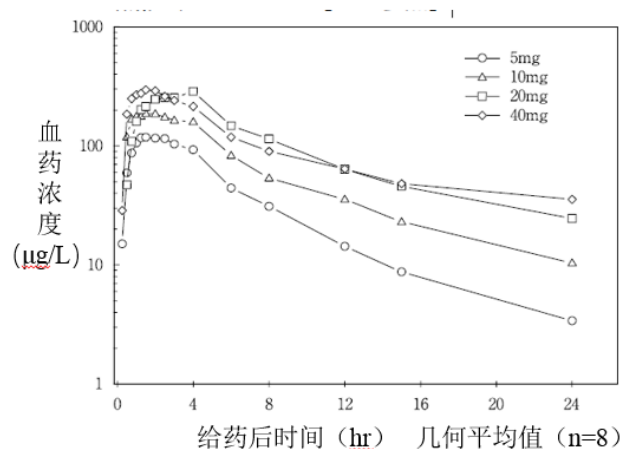
参见【药理毒理】相关内容。

## 药代动力学

### 血药浓度

#### 单次给药

32 例日本年轻健康成年男性受试者空腹单次口服利伐沙班 5、10、20 或 40mg，血浆中原形药浓度在给药后 0.5~4 小时达到峰浓度 ( $C_{max}$ )。在利伐沙班单次剂量范围内，观察到与给药量相应的暴露量增加。



给药量	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$t_{max}^{**}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
5mg	815.5 (13.2)	141.3 (14.5)	1.4 (0.5~2.5)	5.7 (19.8)
10mg	1564 (24.5)	226.9 (18.7)	1.4 (0.5~4.0)	7.1 (35.3)
20mg	2777 (26.9)	341.7 (29.6)	3.3 (0.5~4.0)	8.9 (50.1)
40mg	3051 (21.3)	329.4 (26.1)	1.4 (0.5~2.0)	12.6 (40.0)

\*: 中位数 (范围) 几何平均值 (几何 CV(%)), n=8

#### 重复给药

36 例日本高龄男女受试者餐后每日 1 次口服利伐沙班 10、15 或 20mg，给药 7 天。与首次给药相比，药代动力学特征未发生明显变化，无明显蓄积。

给药量	测定日	AUC (0-24) ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	$t_{max}^{**}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg	第 1 天	1443 (21.0)	232.6 (18.7)	3.0 (1.0~4.0)	5.7 (18.2)
	第 7 天	1533 (14.9)	246.9 (10.6)	3.0 (1.5~4.0)	7.7 (41.2)
15mg	第 1 天	2080 (26.7)	347.6 (23.0)	4.0 (1.0~4.0)	6.3 (35.1)
	第 7 天	2243 (21.1)	330.6 (20.8)	3.5 (0.5~4.0)	8.7 (26.9)
20mg	第 1 天	2419 (24.6)	391.2 (21.2)	2.5 (2.0~4.0)	6.1 (20.8)
	第 7 天	2839 (20.9)	398.5 (24.8)	3.0 (1.5~4.0)	7.7 (23.6)

\*: 中位数 (范围) 几何平均值 (几何 CV(%)), n=12

以症状性深静脉血栓形成 (DVT) 患者及肺栓塞 (PE) 患者为对象，采用日

本 III 期试验的血浆浓度进行群体药代动力学分析得到的药代动力学参数（估计值）如下所示。

用法用量	AUC <sub>(0-24),ss</sub> <sup>*</sup> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ )	C <sub>max,ss</sub> <sup>*</sup> ( $\mu\text{g/L}$ )
15mg 1日1次	2977.5 (36.8)	276.9 (19.8)
15mg 1日2次	5955.0 (36.8)	363.0 (26.7)

几何平均值（几何 CV(%)）

\*：基于合计 72 例血浆中浓度数据的估计值

#### 生物等效性

空腹条件下，日本健康成年男性单次交叉给药利伐沙班口崩片 10mg 和利伐沙班片 10mg，或利伐沙班口崩片 15mg 和利伐沙班片 15mg。利伐沙班口崩片用水服用或无水服用，利伐沙班片用水服用。血浆中原形药物 AUC<sub>0-tlast</sub> 及 C<sub>max</sub> 几何均值比的 90%置信区间均在 0.8~1.25 的范围内，确认了两种制剂的生物等效性。

给药量	制剂	AUC <sub>(0-tlast)</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
10mg (n=40)	口崩片 (用水服用)	1460 (23.6)	230 (27.2)	1.5 (0.5~4.0)	8.37 (43.6)
	片 (用水服用)	1510 (18.1)	245 (22.1)	2.5 (0.5~4.0)	8.09 (52.4)
10mg (n=39)	口崩片 (不用水服用)	1580 (26.9)	240 (28.0)	2.0 (0.5~4.0)	6.99 (33.1)
	片 (用水服用)	1530 (30.2)	231 (35.5)	1.5 (0.5~4.0)	6.50 (31.4)
15mg (n=39)	口崩片 (用水服用)	1800 (27.3)	265 (31.9)	2.5 (0.5~4.0)	9.19 (55.9)
	片 (用水服用)	1710 (27.8)	248 (31.7)	2.0 (0.5~4.0)	9.38 (61.2)
15mg (n=40)	口崩片 (不用水服用)	2150 (26.6)	290 (33.0)	2.0 (0.75~4.0)	8.76 (53.6)
	片 (用水服用)	2170 (27.1)	284 (31.7)	2.0 (0.5~4.0)	7.79 (45.4)

\*：中位数(范围) 几何平均值（几何 CV(%)）(PK 参数集)

## 吸收

### 生物利用度

空腹口服利伐沙班 5mg 和 20mg 时，绝对生物利用度分别为 112%和 66%。

### 食物影响

与空腹给药相比，餐后服用利伐沙班 20mg，AUC 增加 39%。

日本健康成年男性 11 例空腹及餐后单次口服利伐沙班 15mg，观察到餐后给

药  $t_{\max}$  延迟，但对 AUC、 $C_{\max}$  没有影响。

## 分布

### *分布容积*

静脉注射利伐沙班时，分布容积 ( $V_{ss}$ ) 约为 50L。

### *蛋白结合率*

体外试验表明，利伐沙班与血浆蛋白表现出高结合力，人血浆蛋白结合率约为 92~95%。主要与白蛋白结合。

## 代谢

利伐沙班主要通过 CYP3A4 和 CYP2J2 进行代谢，主要代谢物为吗啉酮部分的氧化降解产物和酰胺键的水解产物。体外研究表明，利伐沙班是转运蛋白 P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的底物。

## 排泄

静脉内给药利伐沙班，全身清除率约为 10L/h，给药量的 42% 以原形药物经肾脏排泄。4 例健康成年男性单次口服 [ $^{14}\text{C}$ ] 利伐沙班 10mg 时，给药量的约 2/3 作为非活性代谢物排泄到尿中及粪便中，其余的约 1/3 以原形药物通过肾脏排泄。

## 特殊人群

### *肾功能损害患者*

轻度 (肌酐清除率 (CLcr): 50~79mL/min)、中度 (CLcr:30~49mL/min) 及重度 (CLcr:15~29mL/min) 肾功能损害的患者各 8 例，空腹单次口服利伐沙班 10mg，与健康受试者相比，AUC 分别升高 1.4、1.5 及 1.6 倍。Xa 因子活性抑制率分别增加 1.5、1.9 和 2.0 倍，凝血酶原时间 (PT (秒)) 分别延长了 1.3、2.2 和 2.4 倍。未对 CLcr<15mL/min 的患者进行研究。

### *肝功能损害患者*

轻度肝功能损害的肝硬化患者 (Child-Pugh 分类 A 8 例) 给予利伐沙班 10mg，药代动力学与健康受试者相近 (AUC 升高 1.2 倍)，药效学无差异。与健康受试者相比，中度肝功能损害的肝硬化患者 (Child-Pugh 分类 B 8 例) AUC 升高 2.3 倍。另外，非结合 AUC 升高 2.6 倍。Xa 因子活性抑制率升高 2.6 倍，PT (秒) 也延长 2.1 倍。未对 Child-Pugh 分类 C 的患者进行研究。

### *儿童*

以儿童急性静脉血栓栓塞症 (VTE) 患者 (未满 18 岁) 为对象的国际多中

心 III 期试验中，基于血药浓度进行的群体药代动力学分析得到的药代动力学参数（估计值）如下。在该国际多中心 III 期试验中，根据体重调整利伐沙班的用药方案及剂量，使利伐沙班的暴露量与接受利伐沙班 20 mg 每日一次剂量的非日本成人患者（日本成人利伐沙班 15mg）中的暴露量相似。

用法	年龄	n	AUC <sub>(0-24),ss</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ )	C <sub>max,ss</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	C <sub>trough,ss</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
1 日 1 次	12~<18 <sup>*1</sup>	173	2120 (26.4)	238 (20.0)	20.7 (45.9)	4.17 (19.1)
	6~<12 <sup>*1</sup>	29	1960 (31.8)	247 (23.1)	15.4 (56.4)	3.44 (21.6)
1 日 2 次	12~<18 <sup>*2</sup>	1	1770	123	30.5	3.76
	6~<12 <sup>*1</sup>	38	1960 (32.0)	148 (25.5)	27.5 (51.4)	3.11 (18.4)
	2~<6 <sup>*2</sup>	39	2370 (42.2)	185 (31.8)	30.6 (72.3)	2.90 (25.1)
	0.5~<2 <sup>*2</sup>	4	1640 (49.4)	156 (39.8)	12.6 (82.8)	1.92 (19.6)
1 日 3 次	2~<6 <sup>*2</sup>	5	2480 (30.9)	162 (25.4)	41.2 (46.6)	2.24 (15.9)
	0.5~<2 <sup>*2</sup>	18	1890 (34.4)	132 (27.2)	26.2 (57.0)	1.89 (21.3)
	出生~<0.5 <sup>*2</sup>	13	1590 (29.6)	119 (24.1)	18.5 (50.4)	1.61 (17.8)

几何平均值 (几何 CV(%))

\*1: 作为片剂或干混悬剂给药

\*2: 作为干混悬剂给药

### 药物相互作用研究

#### 利托那韦

健康成年男性 12 例同时服用利托那韦 600mg 和利伐沙班 10mg 时，利伐沙班的 AUC 升高 2.5 倍，C<sub>max</sub> 升高 1.6 倍，抗凝作用增强。

#### 酮康唑和氟康唑

健康成年男性 20 例同时服用酮康唑 400mg 和利伐沙班 10mg 时，利伐沙班的 AUC 升高 2.6 倍，C<sub>max</sub> 升高 1.7 倍，抗凝作用增强。

健康成年男性 13 例同时服用氟康唑 400mg 和利伐沙班 20mg 时，利伐沙班的 AUC 升高 1.4 倍，C<sub>max</sub> 升高 1.3 倍。

#### 克拉霉素和红霉素

15 例健康成年男性同时服用克拉霉素 500mg 和利伐沙班 10mg 时，利伐沙班的 AUC 升高 1.5 倍，C<sub>max</sub> 升高 1.4 倍。

健康成年男性 15 例同时服用红霉素 500mg 和利伐沙班 10mg 时，利伐沙班

的 AUC 及  $C_{\max}$  均升高 1.3 倍。

#### 利福平

18 例健康成年男性同时服用利福平(从开始剂量 150mg 逐渐增加到 600mg) 和利伐沙班 20mg 时, 利伐沙班的 AUC 下降约 50%, 抗凝作用减弱。

#### 依诺肝素钠

健康成年男性 10 例同时服用依诺肝素钠 4000IU 和利伐沙班 10mg 时, 对利伐沙班的药代动力学无影响。抗 Xa 因子活性有相加作用, 但对 PT 及 aPTT 无影响。

#### 阿司匹林

13 例健康成年男性在服用阿司匹林 500mg 后, 第二天同时服用阿司匹林 100mg 和利伐沙班 15mg 时, 未发现利伐沙班的药代动力学及抗凝作用受到影响。

#### 氯吡格雷

11 例健康成年男性服用氯吡格雷 300mg 后, 第二天同时给予氯吡格雷 75mg 和利伐沙班 15mg 时, 未发现对利伐沙班的药代动力学有影响。有报告称, 在其他试验中观察到部分受试者出血时间延长。

#### 萘普生片

11 例健康成年男性每天 1 次连续服用萘普生 500mg, 同时服用利伐沙班 15mg, 未发现出血时间延长, 但在一部分受试者中发现抗凝作用增强。

#### 华法林

12 例日本健康成年男性 (VKORC1 基因 1639 位 A 位点具有同源体的受试者) 连续给予华法林, PT-INR 达到 2.0~3.0 后, 切换为每天 1 次连续给药利伐沙班 15mg, 对 aPTT、Xa 因子活性抑制及内源性凝血酶生成潜力 (ETP) 的影响是相加的, PT 及 PT-INR 的峰值与单用利伐沙班时相比分别为 2.3 倍及 2.9 倍。在开始给予利伐沙班后的第 3 天, 华法林的影响消失。另外, 未发现药代动力学相互作用。

#### 其他药物

咪达唑仑、地高辛及阿托伐他汀与利伐沙班联用, 未发现药代动力学相互作用, 制酸剂 (含氢氧化铝凝胶和氢氧化镁的复方制剂)、雷尼替丁及奥美拉唑对利伐沙班的药代动力学没有影响。

### 【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（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：

利伐沙班在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 $\geq 10$ mg/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。

## 【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

## 【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔。

包装规格：10mg：7片/板，1板/盒，7片/板，2板/盒。15mg：7片/板，1板/盒，7片/板，2板/盒。

**【有效期】** 24个月。

**【执行标准】** 国家药品监督管理局药品注册标准 YBH15042025

**【批准文号】**(1) 10mg: 国药准字 H20254698 (2) 15mg: 国药准字 H20254699

**【上市许可持有人】**

名称：广东粤和泽药物研究有限公司

注册地址：中山市火炬开发区神农路10号科研楼5层

邮政编码：528436

电话号码：0760-86222482

网址：<https://www.hezepharm.com>

**【生产企业】**

企业名称：深圳信立泰药业股份有限公司

生产地址：广东省惠州市大亚湾经济技术开发区石化大道西42号

邮政编码：516083

电话号码：0755-83867888

网址：<https://www.salubris.com>