拜瑞妥® 膜衣錠
10毫克, 15毫克, 20毫克
Xarelto® film-coated tablets
10mg, 15mg, 20mg

86424037

拜瑞妥® 膜衣錠 10毫克, 15毫克, 20毫克
Xarelto® film-coated tablets 10mg, 15mg, 20mg

衛署藥輸字第025129號
衛署藥輸字第025648號
衛署藥輸字第025647號

藥品名稱
拜瑞妥®膜衣錠10毫克
Xarelto® film-coated tablets 10mg
拜瑞妥®膜衣錠15毫克
Xarelto® film-coated tablets 15mg
拜瑞妥®膜衣錠20毫克
Xarelto® film-coated tablets 20mg

成分含量
拜瑞妥®膜衣錠10毫克：每一顆膜衣錠含rivaroxaban 10毫克。
拜瑞妥®膜衣錠15毫克：每一顆膜衣錠含rivaroxaban 15毫克。
拜瑞妥®膜衣錠20毫克：每一顆膜衣錠含rivaroxaban 20毫克。

藥品外觀顏色
拜瑞妥®膜衣錠10毫克：
直徑6毫米的圓形、雙凸、淡紅色、速放的口服膜衣錠。
一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有數字10和一個三角形。
拜瑞妥®膜衣錠15毫克：
直徑6毫米、曲率9毫米、圓型雙面凸起的紅色速放口服膜衣錠。
一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有數字15和一個三角形。
拜瑞妥®膜衣錠20毫克：
直徑6毫米、曲率9毫米、圓型雙面凸起的紅棕色速放口服膜衣錠。
一面刻有拜耳十字商標(Bayer Cross)，另一面刻有數字20和一個三角形。

臨床特性
適應症
1. 用於非瓣膜性心房顫動(non-valvular atrial fibrillation)且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞(systemic embolism)。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡大於等於75歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)。
2. Rivaroxaban用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)。
3. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。

說明：各適應症之用法用量，請參閱「用法用量」欄。

用法用量《本藥須由醫師處方使用》
1. 用於非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞
投與途徑
口服、Xarelto 15 mg，20 mg應隨餐服用；Xarelto 10 mg可餐前或餐後服用。
建議用量、給藥方法和頻率
對於肌酸酐廓清率(CrCl) > 50 mL/min的患者，建議的拜瑞妥劑量為口服每天1次15毫克至20毫克一錠。
肌酸酐廓清率(CrCl)介於15至50 mL/min間的患者，建議每天劑量1次10毫克至15毫克，其中CrCl介於15至30 mL/min間的患者應謹慎使用。
說明：
在全球臨床試驗ROCKET-AF中，全球的受試者(包含台灣)其CrCl > 50 mL/min時所服用的拜瑞妥劑量為20毫克；CrCl介於30至50 mL/min時服用的拜瑞妥劑量為15毫克。
在臨床試驗J-ROCKET-AF中，對於CrCl > 50 mL/min的日本受試者，其拜瑞妥的服用劑量為15毫克，CrCl介於30至50 mL/min時其服用劑量為10毫克。(請參閱「臨床試驗」)。
無法吞服整粒藥錠的病人，本品可磨碎後與水或流質食物(如蘋果泥)混和後立即服用。服用磨碎後之本品15毫克與20毫克，應再立即給予食物。
本品亦可磨碎後經由胃管給藥，胃管應於給藥前裝置完成，本品經由胃管給藥時，應搭配少量水並於給藥後用水沖洗胃管。服用磨碎後之本品15毫克與20毫克，應再立即給予管灌食物(請參閱「藥物動力學特性」)。
治療期
只要預防中風及全身性栓塞的效益大於出血的風險，便應維持藥物治療。(請參閱「臨床療效和安全性」)
遺漏服藥
如果在預計服藥時間未服用本品，則於同一天內儘速服用。
每日最大劑量
建議每日最大劑量為20毫克。
特殊病患族群
肝功能不全
與凝血異常有關會導致臨床相關出血風險的肝病患者，禁止使用本品。目前沒有重度肝功能不全患者之臨床資料。本品不建議使用於中度(Child-Pugh B級)及重度(Child-Pugh C級)肝功能不全病患。
腎功能不全
本品用於中度腎功能不全患者(CrCl: 30 - 50 mL/min)，建議劑量每天一次10毫克至15毫克。有限臨床資料顯示，重度(CrCl：介於 15 - 30 mL/min)腎功能不全的病患rivaroxaban血漿濃度會顯著增加，建議劑量每天一次10毫克至15毫克，應謹慎使用。CrCl < 15 mL/min之患者禁止使用本品。視臨床必要性(即在腎功能可能下降的情況中增加評估頻率)定期評估腎臟功能，並依評估結果調整治療。服用本品期間發生急性腎衰竭的患者應停用本品。
從維生素K拮抗劑(VKA)轉換使用拜瑞妥
當患者從VKA轉換至本品時，於停用VKA後，於INR降到3.0以下時儘速開始本品治療，以避免有一段時間抗凝血效果不足。
從拜瑞妥轉換使用維生素K拮抗劑(VKA)
本品會使INR值增加，由本品轉換為VKA時可能造成抗凝血作用的不足，在任何轉換到其他抗凝血劑的同時，應確保抗凝血作用的持續性。
目前並無臨床試驗資料可引導患者從本品轉換至VKA的治療。本品會影響INR，因此在與VKA併用期間可能無法使用INR判定VKA的適當劑量。可以採用的方法為：在預計服用下一劑本品的時候，停用本品並同時讓患者開始使用注射型抗凝血劑以及VKA。
從注射抗凝血劑轉換使用拜瑞妥
目前使用注射抗凝血劑的病患，可在下一次排程投予藥物(例如：低分子量肝素(LMWH))0至2小時前轉換使用拜瑞妥並停止其他抗凝血劑的使用，或於停止持續性靜脈注射藥物(例如：傳統未分段肝素(UFH))的同時，開始拜瑞妥治療。
從拜瑞妥轉換使用注射抗凝血劑
停止拜瑞妥治療，並在下次拜瑞妥預定用藥時間，給予首劑注射抗凝血劑。
心臟整流術(Cardioversion)
可能須進行心臟整流術的病患可開始或繼續服用拜瑞妥治療。
先前未服用抗凝血劑治療之病患，其經食道心臟超音波(TEE)檢查後引導進行的心臟整流術，拜瑞妥治療應在進行心臟整流術前至少4小時給予，以確保適當的抗凝血效果(請參閱「藥效學特性」)。
以支架置換術進行PCI (經皮冠狀動脈介入治療)的病患
以支架置換術進行PCI的非瓣膜性心房顫動病患應接受較低劑量之Xarelto 15 mg，每天一次(或中度腎功能不全[CrCl：30 - 49 mL/min]患者接受Xarelto 10 mg，每天一次)，再加上一種P2Y12抑制劑。建議在以支架置換術進行PCI後給予此療程最長12個月(請參閱「警語及注意事項」、「藥效學特性」章節)。非瓣膜性心房顫動患者完成抗血小板治療後，應將rivaroxaban劑量增加至標準劑量。
孩童及青少年
18歲以下的孩童及青少年之安全性及療效資料尚未建立，因此本品不建議使用在小於18歲以下的族群。
老年人
無須依年齡調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。
性別
無須依性別調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。
體重
無須依體重調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。

2. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞
投與途徑
口服、Xarelto 15 mg，20 mg應隨餐服用；Xarelto 10 mg可餐前或餐後服用。
建議用量、給藥方法和頻率
急性深部靜脈血栓與肺栓塞的起始治療建議劑量是在前三週每日兩次拜瑞妥15毫克，接著每日一次拜瑞妥20毫克，作為持續性治療以及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。
由重大短暫危險因子(即最近有重大手術或創傷)所引起的DVT或PE病患，應考慮短期治療(至少三個月)。知道誘發原因的DVT或與重大短暫危險因子無關的PE、或不明原因的DVT或PE、或有復發病史的DVT或PE病患，應考慮長期治療。
在完成至少6個月DVT或PE治療後，建議依據有關復發性DVT或PE風險相對於出血風險的個別評估，給予Xarelto 10 mg每天一次或Xarelto 20 mg每天一次。

	期間	給藥頻率	每日總劑量
復發性DVT或PE的治療和預防	第1 - 21日	15 mg，1天2次	30 mg
	第22日之後	20 mg，1天1次	20 mg
復發性DVT或PE的預防	在完成至少6個月DVT或PE治療後	10 mg，1天1次，或 20 mg，1天1次	10 mg或 20 mg

無法吞服整粒藥錠的病人之給藥方式，請參閱前段用於預防非瓣膜性心房顫動病患中風的"建議用量、給藥方法和頻率"章節。
治療期
治療的時間長短應依不同病患小心評估其治療效益大於出血風險而決定，短期間治療(至少3個月)可基於暫時性的危險因子而決定(例如：近期手術、外傷、久臥無法行動)，較長期間的治療可基於永久性的危險因子或不明原因(idiopathic)深部靜脈血栓或肺栓塞而決定。
遺漏服藥
務必遵守處方劑量及使用頻率服藥。
若在每日兩次15毫克的起始治療期間遺漏服藥(第1日至第21日)，病患應立即服用拜瑞妥，確保每日服用30毫克拜瑞妥。在這種情況下，可一次服用兩顆15毫克的膜衣錠。病患應在次日遵照建議，持續每日兩次服用拜瑞妥15毫克。
若在每日一次20毫克治療期間遺漏服藥(第22日之後)，病患應立即服用拜瑞妥，以確保每日服用20毫克。病患應在次日遵照建議，持續每日服用一次20毫克，請勿於同一天內加倍劑量，以補償遺漏服用的劑量。
每日最高劑量
最初的3週治療期間的建議每日最高劑量為30 mg。
隨後治療期間的建議每日最高劑量為20 mg。
特殊病患族群
肝功能不全
與凝血異常有關會導致臨床相關出血風險的肝病患者，禁止使用本品。本品不建議使用於中度(Child-Pugh B級)及重度(Child-Pugh C級)肝功能不全病患。
腎功能不全
輕度(CrCl：50 - 80 mL/min)腎功能不全的病患使用拜瑞妥時，無須調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。
中度(CrCl：30 - 50 mL/min)腎功能不全的病患建議劑量是在前三週每日兩次拜瑞妥15毫克，之後建議每日一次拜瑞妥20毫克。但經評估後如病患出血風險大於其深部靜脈血栓與肺栓塞的再發性風險，則可考慮給予較低每日一次拜瑞妥15毫克的維持劑量，此建議為基於藥物動力學的模擬結果，**並無臨床試驗的支持**。
有限臨床資料顯示，重度(CrCl：15 - 30 mL/min)腎功能不全的病患rivaroxaban血漿濃度會顯著增加，因此拜瑞妥應避免使用在CrCl 介於15 - 30 mL/min的病患，CrCl < 15 mL/min之患者禁止使用本品。(請參閱「警語及注意事項」、「藥物動力學特性」)。
從維生素K拮抗劑(VKA)轉換使用拜瑞妥
當INR值≤2.5時，則應停止VKA治療並開始拜瑞妥治療。當病患從VKA轉換使用拜瑞妥時，在服用拜瑞妥後，INR值將會假性地增加。INR值無法有效地用於測量拜瑞妥的抗凝血活性，因此不應使用。
從拜瑞妥轉換使用維生素K拮抗劑(VKA)
本品會使INR值增加，由本品轉換為VKA時可能造成抗凝血作用的不足，在任何轉換到其他抗凝血劑的同時，應確保抗凝血作用的持續性。
目前並無臨床試驗資料可引導患者從本品轉換至VKA的治療。本品會影響INR，因此在與VKA併用期間可能無法使用INR判定VKA的適當劑量。可以採用的方法為：在預計服用下一劑本品的時候，停用本品並同時讓患者開始使用注射型抗凝血劑以及VKA。
從注射抗凝血劑轉換使用拜瑞妥
目前使用注射抗凝血劑的病患，可在下一次排程投予藥物(例如：低分子量肝素(LMWH))0至2小時前轉換使用拜瑞妥並停止其他抗凝血劑的使用，或於停止持續性靜脈注射藥物(例如：傳統未分段肝素(UFH))的同時，開始拜瑞妥治療。
從拜瑞妥轉換使用注射抗凝血劑
停止拜瑞妥治療，並在下次拜瑞妥預定用藥時間，給予首劑注射抗凝血劑。
孩童及青少年
18歲以下的孩童及青少年之安全性及療效資料尚未建立，因此本品不建議使用在小於18歲以下的族群。
老年人
無須依年齡調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。
性別
無須依性別調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。
體重
無須依體重調整劑量(請參閱「藥物動力學特性」)。

3. Rivaroxaban用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)。
投與途徑
口服，Xarelto 10 mg可餐前或餐後服用。
建議用量
每日服用10毫克一錠。
治療期
治療期因重大骨科手術的類型而定：
病患在重大的髖部手術後，建議接受5週的治療。
病患在重大的膝部手術後，建議接受2週的治療。
給藥方法和頻率
每天一次服用10毫克的本品一錠。
本品可空腹投予或是與食物併服。
一旦確定止血，應於手術後6-10小時內服用第一劑。
若病患忘記服藥，應立即服用本品，並於次日依例每天服用一次。
無法吞服整粒藥錠的病人之給藥方式，請參閱前段用於預防非瓣膜性心房顫動病患中風的"建議用量、給藥方法和頻率"章節。
特殊病患族群
肝功能不全
罹患嚴重肝病且與凝血異常有關而會導致臨床相關出血風險的病患，禁止使用本品。罹患其他類型肝病的病患無須調整劑量。(請參閱「藥物動力學特性」)
少數臨床資料顯示中度肝功能不全病患(Child-Pugh B)的藥理活性顯著增加。重度肝功能不全病患(Child-Pugh C)無臨床資料可供參考。中度和重度肝功能不全，禁止使用本品。(請參閱「禁忌」和「藥物動力學特性」)
腎功能不全
腎功能輕度(CrCl：50 - 80 mL/min)或中度(CrCl：30 - 50 mL/min)不全的病患，使用本品時無須調整劑量。(請參閱「藥物動力學特性」)
少數臨床資料顯示，重度腎功能不全病患(CrCl：15 - 30 mL/min)族群中，rivaroxaban血漿濃度顯著增加。因此，本品應避免使用在CrCl:介於 15 - 30 mL/min的病患，CrCl < 15 mL/min之患者禁止使用本品。
孩童及青少年
小於18歲以下孩童及青少年的安全性與療效資料尚未建立。
老年人(65歲以上)
此類病患族群無須調整劑量。(請參閱「藥物動力學特性」)
性別
此類病患族群無須調整劑量。(請參閱「藥物動力學特性」)
體重
此類病患族群無須調整劑量。(請參閱「藥物動力學特性」)

禁忌
對rivaroxaban或藥錠的任何賦形劑過敏的病患，禁止使用本品。(請參閱「藥劑特性」)
臨床上有嚴重進行性出血的病患(例如顱內出血、腸胃道出血)，禁止使用本品。
與凝血異常有關會導致臨床相關出血風險的肝病患者，禁止使用本品。
無孕婦使用本品的安全性與有效性資料可供參考。動物資料顯示rivaroxaban可穿過胎盤障壁，因此在懷孕期間禁止使用rivaroxaban。(請參閱「懷孕與哺乳」、「臨床前安全性資料」)
無授乳婦女使用本品的安全性與有效性資料可供參考。動物資料顯示rivaroxaban可分泌至母乳中，因此停止哺乳後才可以使用本品。(請參閱「懷孕與哺乳」、「臨床前安全性資料」)
CrCl : < 15 mL/min病患禁止使用。

警語及注意事項
併用藥物
本品不建議使用在同時接受azole-antimycotics (例如: ketoconazole)或HIV蛋白酶抑制劑(例如: ritonavir)全身性治療的病患，這些藥物皆是CYP3A4和P-gp的強效性抑制劑，可能會提高rivaroxaban的血中濃度(平均2.6倍)至有臨床意義的程度，可能會增加出血的風險。(請參閱「藥物交互作用和其他型式的交互作用」)
腎功能不全
中度腎功能不全病患(CrCl: 30-50 mL/min)併用其他會導致rivaroxaban血漿濃度上升的藥物時，須謹慎使用本品。(請參閱「藥物交互作用和其他型式的交互作用」)
腎功能CrCl: 15-30 mL/min的病患臨床資料有限，目前沒有本品使用在腎功能CrCl: < 15 mL/min的臨床資料，腎功能CrCl: < 30 mL/min的病患服用rivaroxaban血漿濃度可能會明顯上升(平均1.6倍)，而導致出血風險增加。因此本品用於非瓣膜性心房顫動病患以預防中風及全身性栓塞，應謹慎使用於CrCl: 介於15-30 mL/min的病患並禁止使用在CrCl: < 15mL/min的病患；本品用於治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞及用於預防於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)，應避免使用在CrCl: 介於15 -30mL/min的病患並禁止使用在CrCl: < 15mL/min的病患。(請參閱「用法用量」、「藥動學特性」、「藥效學特性」)
重度腎功能不全或出血風險增加的病患和同時使用azole-antimycotics或HIV蛋白酶抑制劑全身性治療的病患，使用本品後須小心監測出血併發症的徵兆，此可藉由定期對病患進行身體檢查、密集觀察手術傷口的引流情形和定期測量血紅素。
肝功能不全
無嚴重肝功能不全病患的臨床試驗資料。因為藥物暴露量及出血風險可能增加，故避免使用Xarelto於中度(Child-Pugh B)嚴重(Child-Pugh C)肝功能不全病患、或與凝血功能相關的任一肝臟疾病。
髖關節骨折手術
在一個非介入性的研究中，本品有少數臨床數據使用於接受下肢相關骨折手術之病患(例如髖關節骨折手術)，本品未曾於介入性的臨床試驗中使用於接受髖關節骨折手術之病患，其療效及安全性尚未確立，故不建議使用於此類病患。
出血風險
本品會增加出血風險而且可能造成嚴重或致命出血，應審慎評估病患出血症狀/徵兆，追蹤血紅素等試驗檢查，當有進行性病理出血時應停用本品，在臨床試驗中，長期使用時，本品較VKA常發生黏膜出血(鼻血、牙齦、腸胃、生殖系統、尿路)及貧血。本品在下列出血風險增加的病患應謹慎使用：
- **先天性或後天性的出血性疾病**
- **不受控制的嚴重動脈高血壓**
- **活性期潰瘍性胃腸道疾病**
- **新近的胃腸道潰瘍**
- **視網膜血管病變**
- **新近的顱內或腦內出血**
- **脊椎或顱內血管異常**
- **近期大腦、脊椎或眼科手術**
- **支氣管擴張或肺出血病史**

病患若併用會影響止血的藥物，可能會增加出血風險，應加強注意，例如非類固醇性消炎止痛藥(NSAID)、阿斯匹林、血小板凝集抑制劑、或其它抗血栓藥、或選擇性血清素再回收抑制劑(SSRI)、及血清素正腎上腺素再回收抑制劑(SNRI) (請參閱「與其它藥物的交互作用以及其它形式的交互作用」一節)。
病患潛在有潰瘍性胃腸道疾病時，需考慮適當的治療。(請參閱「藥物交互作用和其他型式的交互作用」)
若出現任何無法解釋的血紅素或血壓下降，應找尋出血部位。
一般劑量治療於體重 ≤ 50公斤及BMI ≤ 18.5 kg/m² 之病人有較高之出血機率。
本品沒有特別的解藥(antidote)，因為高血漿蛋白結合，本品不預期可以經由透析清除。魚精蛋白硫酸鹽(Protamine sulfate)及維他命K不預期會影響本品的抗凝血作用，並沒有服用本品患者使用抗纖維蛋白溶解劑(antifibrinolytic agents)的經驗，並沒有科學依據或經驗支持全身性止血劑(systemic hemostatics)的效益。使用下列凝血酶原，如 prothrombin complex concentrate (PCC)、activated prothrombin complex concentrate (APCC) 或recombinant factor VIIa (rFVIIa)或許可以考慮，但未被臨床試驗評估過。
外科手術與介入治療
如果必須停止抗凝血治療以降低手術或其他治療處置中出血的風險，則應於該治療的至少24小時前停用XARELTO。如需決定某治療處置是否得延後到服用最後一劑拜瑞妥的24小時後再進行時，應在出血的風險升高以及介入治療之急迫性之間找到平衡點。手術或其他治療處置後，應於確定患者具有適當止血功能後儘速重新開始拜瑞妥的治療。如果患者於手術介入後無法口服藥物，可考慮投予注射型抗凝血劑(*請參閱「藥物動力學特性」*)。
神經軸(硬腦膜上/脊椎)麻醉
當病患在施作神經軸(硬腦膜上/脊椎)麻醉或脊椎穿刺時接受抗血栓劑預防血栓性栓塞併發症時，會產生硬腦膜或脊椎血腫的風險並可能造成長期癱瘓。
使用留置硬膜外導管或併用會影響止血的藥物，將增加該事件的風險，此外，外傷性穿刺、反覆的硬腦膜或脊椎穿刺也可能增加風險。
應定期監控病患神經功能缺損的徵狀和症狀(例如腿部麻痺或無力、腸道或膀胱機能異常)，一旦發現神經功能缺損，必須儘快診斷和治療。
對於即將以抗凝血劑做血栓預防或正使用抗凝血劑的病患，醫師應於進行硬腦膜上/脊椎麻醉穿刺之前先行評估潛在的效益和風險。
在這些情形下沒有15毫克及20毫克rivaroxaban的臨床使用經驗。
為減少因同時服用本品及施作神經軸(硬腦膜上/脊椎)麻醉或脊椎穿刺所導致的可能出血風險，參考本品藥動學數據，裝置或移除硬膜外導管或腰椎穿刺最好於在預估本品抗凝血作用較低時執行。然而，每位患者達到有效的最低抗凝血作用的精確時間是未知的。
基於一般藥物動力學特性，至少應該在最近一次服用Xarelto之後經過2個半衰期才能移除硬膜外導管(年輕患者至少18小時，年長患者至少26小時)(請參閱「藥物動力學特性」)。導管取出後的6個小時之後才可再服用本品。
如果發生外傷性穿刺，本品給藥時間應延後24小時。
裝有人工瓣膜的病患
本品對裝有人工心臟瓣膜病患的安全性及療效尚未被研究，因此目前沒有資料證明拜瑞妥20毫克（中度或嚴重腎功能受損病患則為15毫克）可為此類病患群體提供充足的抗凝血作用，故本品不建議使用在本類病患。
SPAF：以支架置換術進行PCI的病患
目前的臨床資料取自一項介入性試驗，該試驗主要目標為針對以支架置換術進行PCI的非瓣膜性心房顫動患者評估安全性。此族群的療效資料有限(請參閱「用法用量」、「藥效學特性」)。
非瓣膜性心房顫動病患停用藥物後中風的風險升高
在無適當之替代抗凝血治療的情況下停用本品會使血栓栓塞事件的風險升高。在針對患有心房顫動的病人進行的臨床試驗中，從拜瑞妥轉換至warfarin時觀察到中風的發生率升高。如果因病理性出血以外之原因而必須停用本品，應考慮投予另一種抗凝血劑。
治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞
血液動力學不穩定之PE患者或者需要血栓溶解或肺血栓切除術的患者
Xarelto不建議替代未分段肝素使用於血液動力學不穩定或可能接受血栓溶解或肺血栓切除術之肺栓塞患者，因為尚未針對這些臨床情況建立Xarelto的安全性和療效。
生育能力的婦女
具有生育能力的婦女，必須採取有效的避孕措施才能使用本品。
QTc延長
Xarelto未觀察到QTc延長作用(請參閱「藥動學特性」一節)。在一項於年齡50歲及以上健康男性與女性之全面性QT試驗，並無發現Xarelto有造成QTc延長的影響。
嚴重過敏反應
上市後從本品預防深部靜脈血栓有嚴重過敏反應(anaphylaxis)的病例報告，對本品有過敏反應者(severe hypersensitivity reaction)不應使用本品。
賦形劑
Xarelto含有乳糖。患有罕見遺傳疾病，包括：半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良者不應服用本藥。

藥物交互作用和其他型式的交互作用
Rivaroxaban主要透過細胞色素P450媒介(CYP 3A4，CYP 2J2)的肝代謝廓清及腎臟的原形藥排泄，此與P-醣蛋白(P-gp)／乳癌抗藥性蛋白(Bcrp)轉運蛋白系統有關。
CYP抑制
Rivaroxaban不會抑制CYP 3A4或任何其他主要的CYP同功酶。
CYP誘發
Rivaroxaban不會誘發CYP3A4或任何其他主要的CYP同功酶。
與CYP3A4和P-gp抑制劑併用
本品與強效性CYP 3A4和P-gp抑制劑併用，可能會同時降低肝臟和腎臟的廓清率，而明顯增加全身性暴露量。
本品與強效性CYP 3A4和P-gp抑制劑azole-antimycotic ketoconazole (400毫克一天一次)併用，導致平均rivaroxaban穩定狀態曲線下面積(AUC)增加2.6倍以及平均rivaroxaban最大濃度(C_{max})增加1.7倍，並且對其藥效的影響顯著增加。
本品與強效性CYP 3A4和P-gp抑制劑HIV蛋白酵抑制劑ritonavir (600毫克一天兩次)併用，導致平均rivaroxaban曲線下面積(AUC)增加2.5倍以及平均rivaroxaban濃度(C_{max})增加1.6倍，並且對其藥效的影響顯著增加。因此同時接受azole-antimycotics或HIV蛋白酶抑制劑全身性治療的病患，不建議使用本品。(請參閱「警語及注意事項」)
其他僅強烈抑制其中一種rivaroxaban排除途徑(CYP 3A4或P-gp)的活性物質，預期對於rivaroxaban血漿濃度的增加程度較低。Clarithromycin (500 毫克一天兩次)被認為是強效性CYP 3A4 和中效P-gp抑制劑，導致平均rivaroxaban 穩定狀態曲線下面積(AUC)增加1.5倍和C_{max}增加1.4倍，此增加落在AUC和C_{max}的正常變化性範圍之內，因此認定與臨床表現無關。
中效CYP 3A4 和P-gp抑制劑erythromycin (500毫克一天三次)，導致平均rivaroxaban穩定狀態曲線下面積(AUC)以及平均rivaroxaban濃度(C_{max})增加1.3倍。此增加落在AUC和C_{max}的正常變化性範圍之內，因此認定與臨床表現無關。
相較於無併用藥物的腎功能正常的病患，輕度腎功能不全病患併用erythromycin (500毫克一天三次)，導致平均rivaroxaban穩定狀態曲線下面積(AUC)增加1.8倍和C_{max}增加1.6倍。另對中度腎功能不全病患併用erythromycin，導致平均rivaroxaban穩定狀態曲線下面積(AUC)增加2.0倍和C_{max}增加1.6倍。(請參閱「警語及注意事項」)
中效CYP 3A4抑制劑fluconazole (400毫克，每天一次)，導致平均rivaroxaban穩定狀態曲線下面積(AUC)增加1.4倍以及平均rivaroxaban濃度(C_{max})增加1.3倍。此增加落在AUC和C_{max}的正常變化性範圍之內，因此認定與臨床表現無關。
與CYP 3A4 和P-gp誘發劑併用
本品與強效性CYP 3A4 和P-gp誘發劑rifampicin併用，導致平均rivaroxaban曲線下面積(AUC)減少約50%，並且對其藥效的影響平行減少(請參閱「藥物動力學特性」)，rivaroxaban與其他強效性CYP 3A4誘發劑(例如二苯妥因[phenytoin]、卡巴馬平[carbamazepine]、苯巴比妥[phenobarbitone]或St John's Wort)併用，導致rivaroxaban血漿濃度減少。併用強效CYP3A4誘發劑時須謹慎使用(請參閱「藥物動力學特性」)。
抗凝血劑
本品(單劑10毫克)和enoxaparin (單劑40毫克)併用之後，可觀察到抗凝血因子Xa 的活性產生加成作用，但是對凝血試驗並無加成作用（PT，aPTT）。Enoxaparin不會影響rivaroxaban的藥物動力學。（請參閱「警語及注意事項」）
NSAID/血小板凝集抑制劑
Clopidogrel (一開始300毫克後，維持劑量在75毫克)未顯示與rivaroxaban 15 mg有藥物動力學交互作用，但在病患子群中觀察到相關的出血時間增加，不過此與血小板凝集、P-選擇素(P-selectin)或GPIIb/IIIa受體濃度無關。(請參閱「警語及注意事項」)
rivaroxaban 15 mg和500毫克naproxen併用之後，在出血時間方面並未觀察到臨床相關的延長。雖然如此，仍可能有人會有更顯著的藥效反應。(*請參閱「警語及注意事項」*) Rivaroxaban和500mg acetylsalicylic併用時，未觀察到顯著的藥動學或藥效學交互作用。
Warfarin
病患從warfarin (INR 2.0～3.0)轉換為本品20毫克或本品20毫克轉換為warfarin (INR 2.0～3.0)會增加凝血酶原時間 / INR (Neoplastin)且超過加成效果(個案INR值可能會出現高達12)。而對抑制Xa因子活性和內源性凝血酶及 aPTT的影響則較小。
如果想要測試Xarelto在轉換期的藥效影響，抗Xa因子活性、PiCT和HepTest可作為本品在轉換期的藥效測試，因為這些測試並不會受到warfarin的影響。從停止使用warfarin起的第四天，所有測試(包括PT，aPTT，抑制Xa因子活性和ETP)只會反映本品的效果(請參閱"用法用量與投與途徑")。
如果想要測試warfarin在轉換期的藥效影響，可在rivaroxaban血中濃度的C_{trough} (在服用上一劑rivaroxaban的24小時後)時測量INR，因為這個測試在此是最不容易受rivaroxaban影響的，warfarin與本品並不會有藥動學上的交互作用。
SSRI或SNRI
如同其它抗凝血劑，因有報告顯示具有作用於血小板，故與SSRIs或SNRIs併用時，有可能使病患之出血風險增加。在rivaroxaban臨床計畫中有併用時，有觀察到所有治療組的臨床相關大出血或非大出血發生率，有較高的發生率。
食品和乳製品
拜瑞妥10毫克可空腹投予或與食物併服(請參閱「藥物動力學特性」)。
拜瑞妥15毫克與拜瑞妥20毫克，應隨餐服用(請參閱「藥物動力學特性」)。
其他可能的併用治療
Rivaroxaban和midazolam (CYP 3A4的受質)、digoxin (P-醣蛋白的受質)、atorvastatin (CYP 3A4和P-gp的受質)、氫離子幫浦抑制劑omeprazole、H2受體拮抗劑ranitidine、制酸劑Maalox®氫氧化鋁/氫氧化鎂、naproxen、clopidogrel、enoxaparin或乙醯水楊酸500 mg併用時，未觀察到臨床上顯著的藥動學或藥效學交互作用。
與實驗室參數相互作用
本品的作用機制預期會使凝集參數試驗(PT、aPTT、Hep Test®)受到影響(請參閱「藥效學特性」)。

懷孕和哺乳
懷孕
無孕婦使用本品的安全性與有效性資料可供參考。
在動物試驗中顯示本品有生殖性毒性。由於潛在的母體毒性與致畸胎性以及內在的出血風險。加上rivaroxaban可穿過胎盤，懷孕婦女禁止使用本品。(請參閱「禁忌症」、「臨床前期的安全性資料」)。
具有生育能力的婦女/避孕
具有生育能力的婦女，必須採取有效的避孕措施才能使用本品。
哺乳
無授乳婦女使用本品的安全性與有效性資料可供參考。在老鼠試驗中顯示rivaroxaban可分泌至母乳中。因此僅能在斷奶後使用本品(請參閱「禁忌」、「臨床前安全性資料」)。
對於駕駛或操作機械能力的影響
昏厥和頭昏可能發生於手術後並影響駕駛或操作機械的能力。(請參閱「不良反應」)。有這些副作用的病患不應駕駛或操作機械。

不良反應
安全性數據摘要
已在包含34,859位rivaroxaban治療病患的十二項第III期試驗中評估rivaroxaban的安全性，如下表所列：
Xarelto第III期試驗的病患人數、每天總劑量和最長治療期間如下：

適應症	病患人數*	每日總劑量	最長治療期間
使用於進行選擇性髖關節或膝關節置換手術之成人病患，以預防靜脈血栓栓塞(VTE)	6,097	10 毫克	39 天
預防有醫療疾病的病患出現靜脈血栓栓塞	3,997	10 毫克	39 天
治療DVT、PE和預防再發性DVT、PE	6,790	第1 - 21日：30 毫克 第22天以後：20 毫克 治療至少六個月後：10 毫克或20 毫克	21 個月
使用於非瓣膜性心房顫動患者，以預防中風和全身性栓塞	7,750	20 毫克	41 個月
使用於ACS後之病患，以預防動脈粥樣硬化事件	10,225	分別以5 mg或10 mg併用ASA或ASA加上clopidogrel或ticlopidine	31 個月

* 服用至少一個劑量rivaroxaban的病患

接受rivaroxaban治療的病患，最常見發生的不良反應是出血(請參閱「不良反應」相關敘述及表格)。最常發生的出血(≧4%)是鼻出血(5.8%)及胃腸道出血(4.1%)。
總計，服用過至少一劑rivaroxaban的病患中，約有65%通報發生，治療引發之不良事件。約有21%的病患發生，由試驗主持人評估為與治療相關的不良事件。
已完成之第III期試驗中，接受Xarelto治療病患的出血和貧血事件發生率：

適應症	任何出血	貧血
使用於進行選擇性髖關節或膝關節置換手術之成人病患，以預防靜脈血栓栓塞(VTE)	6.8%的病患	5.9%的病患
預防有醫療疾病的病患出現靜脈血栓栓塞	12.6%的病患	2.1%的病患
治療DVT、PE和預防再發性DVT、PE	23%的病患	1.6%的病患
使用於非瓣膜性心房顫動患者，以預防中風和全身性栓塞	28/每100病患年	2.5/每100病患年
使用於ACS後之病患，以預防動脈粥樣硬化事件	22/每100病患年	1.4/每100病患年

本品的藥理作用機制，使其可能增加潛在或顯著出血的風險而造成出血後貧血。在某些病患其出血風險可能會增加，例如：無良好控制的嚴重動脈高血壓和/或併用影響凝血功能的藥物。(請參閱「警語及注意事項」)。徵狀、症狀和嚴重度(包含致死的結果)會依據出血部位、程度或範圍和/或貧血而不同(請參閱"過量/出血處理")。
除了適當的臨床評估，在合宜判斷下測量實驗室數據(hemoglobin/hematocrit)對偵測出血可能有價值，出血併發症可能呈現無力、虛弱、蒼白、頭暈、頭痛或無法解釋的腫脹、呼吸困難和無法解釋的休克，有些案例因為貧血或心肌缺血可能會發生胸痛或心絞痛。月經出血可能更嚴重且/或延長。
因嚴重出血而導致的併發症，如腔室症候群和由於血流灌注過少而導致的腎功能衰竭，已被報告。因此在評估任何抗凝血病患的狀況時，應考量到出血的可能性。
骨科手術使用本品10mg的受試者有6.8%有出血、5.9%有貧血；治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防其再發的受試者有23%有出血、 1.6 %有貧血；預防中風的受試者出血率為28/100人年、貧血率為2.5/100人年。
不良反應列表
與本品有關的藥品不良反應發生頻率列於下表一，在每一個發生頻率分類，不良反應依據嚴重程度依序遞減列出，發生頻率分為：常見(≥ 1/100至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至 < 1/100)和罕見(≥ 1/10,000至 < 1/1,000)，上市後發生的藥品不良反應和發生頻率無法估計的藥品不良反應歸類為"未知"。
表一：第三期臨床試驗中發生與治療有關的藥物不良反應(RECORD 1-4彙集分析, Einstein-DVT & PE, Einstein Extension, ROCKET, J-ROCKET)

系統器官分類 (MedDRA)	常見	不常見	罕見	未知
血液和淋巴系統疾患	貧血（包括各別的實驗室參數）	血小板增多症（包括血小板數目增加）[A]		
心臟疾患		心搏過速		
眼部疾患	眼出血（包括結膜出血）			
胃腸道疾患	噁心、嘔吐[A]、便秘[A]、腹瀉、腹痛、胃腸道與腹部疼痛、消化不良、胃腸道出血（包括直腸出血）、牙齦出血	口乾		
全身性疾患與投藥部位症狀	發燒[A]、四肢水腫、體力降低（包括疲勞，虛弱）	感覺不舒服（包括抑鬱）	局部水腫[A]	
肝膽疾患		肝功能異常	黃疸	
免疫系統疾患		過敏性皮膚炎 過敏性反應		
受傷、中毒和手術併發症	手術後出血（包括手術後貧血和傷口出血）、挫傷、傷口分泌物[A]		假性動脈血管瘤[C]	
實驗室參數	轉氨酶(transaminases)升高	脂肪分解酵素(lipase)增加[A]、澱粉酵素(amylase)增加[A]、血漿膽紅素(bilirubin)增加、乳酸脫氫酶(LDH)增加[A]、鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)增加[A]、GGT上升[A]	結合膽紅素(conjugated bilirubin)值增加（伴隨或無伴隨ALT上升）	
肌肉骨骼和結締組織疾患	四肢疼痛[A]	關節血腫	肌肉出血	出血後引起的腔室症候群(compartment syndrome)
神經系統疾患	頭暈、頭痛	腦及顱內出血、昏厥		
腎臟和泌尿器官疾患	泌尿生殖道出血（包括血尿，月經過多[B]）、腎功能受損（包括血液肌酸酐增加、血液尿素增加）[A]			腎衰竭／急性腎衰竭（因出血而足以造成血流灌注過少所引起）
呼吸道疾患	鼻出血、咳血			
皮膚和皮下組織疾患	搔癢（包括罕見的全身搔癢症病例）、紅疹、瘀斑、皮膚和皮下出血	蕁麻疹		
血管疾患	低血壓、血腫			

[A] 報導發生在進行髖關節或膝關節擇期置換手術成人病患之預防靜脈血栓栓塞症(VTE)。
[B] 在治療深部靜脈血栓(DVT)、肺栓塞(PE)及預防其再發，小於55歲婦女其報導發生率為很常見。
[C] 在預防發生急性冠狀動脈症候群後之心血管性死亡及心肌梗塞，其報導發生率為不常見(發生在經皮介入治療後)。

其他臨床試驗之不良反應
此外，在其他臨床試驗，假性動脈瘤被報導發生在經皮介入治療後。
上市後觀察
在rivaroxaban的上市後使用中，曾發現下列不良反應。因為這些反應是由不確定大小之族群主動通報，因此不一定能夠有效評估其發生率，或建立與藥物暴露間的因果關係。
- 免疫系統疾患：血管性水腫與過敏性水腫。
- 肝膽疾患：膽汁鬱積，肝炎(包括肝細胞受損)。
- 血液和淋巴系統疾患：血小板過低、顆粒性白血球減少症
- 皮膚及皮下組織疾患：史蒂芬－強生症候群。
- 胃腸疾病：腹膜後出血。
- 神經系統疾病：腦出血，硬膜下血腫，硬膜外血腫，偏癱。

過量
報告顯示，在極少數過量高達 600毫克的情況下，無出血併發症或其他不良反應。由於有限的吸收，在給予劑量大於或等於50毫克，預計平均血漿暴露不會因此增加。
目前沒有拮抗rivaroxaban藥理作用的特殊解毒劑。
一旦服用過量的rivaroxaban，可考慮使用活性碳減少吸收。
因為rivaroxaban高血漿蛋白結合的特性，預期無法由透析排除。
出血的處置
服用本品的病患一旦發生出血，則出血處理應包括下列步驟：
- 酌情延後服用下一劑或中斷治療，Rivaroxaban的平均半衰期大約是5至13個小時(請參閱「藥物動力學特性」)。應根據個人的嚴重程度和出血的位置來處理。
- 適當的對症療法，例如物理性施壓(針對嚴重鼻出血)、外科的止血控制、體液補充和血流動力支持、血液製劑(紅血球濃厚液或新鮮冷凍血漿，依相關的貧血或凝血功能障礙而定)或血小板。

如過上述步驟無法控制出血，應考慮使用下列其中一種凝血酶原：
- 活化的凝血酶原複合物濃縮劑(APCC)
- 凝血酶原複合物濃縮劑(PCC)
- 凝血因子VIIa重組製劑(rF VIIa)。

然而服用本品患者，目前使用上述藥物經驗非常有限。此建議是根據有限的非臨床資料(non-clinical data)。rF VIIa的再投予或劑量調升可依出血狀況改善而考慮。
魚精蛋白硫酸鹽(Protamine sulfate)和維生素K預期不會影響rivaroxaban的抗凝血活性。
目前服用本品的個體使用tranexamic acid的經驗有限，並無個體使用aminocaproic acid及aprotinin的經驗。
目前並無服用本品的個體使用全身性止血劑(desmopressin)之效益或學理依據。

藥理學特性
藥效學特性
作用機制
Rivaroxaban為口服生體可用率之高選擇性直接凝血因子Xa抑制劑。
凝血因子X經由內生性和外生性路徑活化成凝血因子Xa (FXa)，並且在血液凝集的梯瀑式作用中扮演重要的角色。
藥效影響
如果以Neoplastin®進行分析，則凝血酶原時間(PT)會受到rivaroxaban的影響，而且在劑量依賴性方面與血漿濃度關係密切(r值等於0.98)；其他類型的試劑將提供不同的結果。PT僅需數秒鐘即可完成判讀，因為INR (國際標準化比值)僅適用於coumarins校驗及確認，並且不能用於任何其他的抗凝血劑。
在針對34位健康成人受試者進行的rivaroxaban藥效反轉的臨床藥理學試驗，評估對單一劑量(50 IU/Kg)的2種不同凝血酶原複合物濃縮劑PCC (Prothrombin Complex Concentrate)，分別為含3種因子Factor II, IX, X 的PCC與含4種因子Factor II, VII, IX, X 的PCC效果，結果顯示含4種因子的PCC (n=12)相較於安慰劑(saline, n=12)，在30分鐘內減少PT (Neoplastin)值約2.5~3.5秒；含3種因子的PCC (n=10)相較於安慰劑(saline, n=12)，在30分鐘內減少PT (Neoplastin)值約0.6~1秒。然而，若以TGA (Thrombin Generation Assays)評估血漿中凝血酶反轉變化，3種因子的PCC相較於4種因子的PCC其內生性凝血酶生成潛力(endogenous thrombin potential)較大，凝血酶生成速度也較快。
在接受重大整形手術的病患中，服藥後2至4小時(即最大作用時間)有百分比值第5至第95的PT (Neoplastin®)範圍落在13至25秒。
接受rivaroxaban治療DVT與PE及預防再發的病患當中，每日兩次15毫克的病患在服用錠劑2-4小時後(即最大效應的時候)，PT (Neoplastin)第5至第95百分位的範圍為17秒至32秒；每日一次20毫克的病患，則為15秒至30秒。在服藥8-16小時後，每日兩次15毫克的病患的PT (Neoplastin)第5至第95百分位的範圍為14秒至

24秒；每日一次20毫克的病患在服藥18-30小時後，則為13秒至20秒。

接受rivaroxaban作為預防中風及全身性栓塞的非瓣膜性心房顫動病患當中，每日一次20毫克的病患在服用錠劑1-4小時後(即最大效應的時候)，PT (Neoplastin)第5至第95百分位的範圍為14秒至40秒；每日一次15毫克的中度腎功能不全病患，則為10秒至50秒。在服藥16-36小時後，每日一次20毫克的病患的PT (Neoplastin)第5至第95百分位的範圍為12秒至26秒；每日一次15毫克的中度腎功能不全病患，則為12秒至26秒。

活化部分凝血活酶時間 (aPTT)和HepTest®也因劑量依賴性而延長；但不建議以此評估rivaroxaban的藥效影響。

接受rivaroxaban治療期間不需要監控凝血參數。然而，若臨床需求，rivaroxaban的濃度可經由校正量化的anti-Factor Xa試驗而測量。

非瓣膜性心房顫動病患預防中風及全身性栓塞：臨床療效和安全性 (全球ROCKET-AF臨床試驗)

本品之療效及安全性可由ROCKET AF的臨床試驗中的到證實，該試驗為一項多國、雙盲的試驗，在非瓣膜性心房顫動患者中比較本品(CrCl > 50 mL/min的患者其劑量為每天一次20 mg本品；CrCl介於30~50 mL/min的患者其劑量為每天一次15 mg本品)與warfarin (調整劑量至INR為2.0至3.0)其降低中風及非中樞神經系統(CNS)全身性栓塞風險。患者必須具有下列一項或多項之額外中風風險因子：

先前曾發生中風(缺血性或未知類型)、短暫性腦缺血發作(TIA)或非CNS全身性栓塞，或具有下列2項或多項之風險因子：

- 年齡≥ 75歲
- 高血壓
- 心衰竭或左心室射出率≤ 35%
- 糖尿病

ROCKET AF為一項非劣性試驗，試驗設計是要證實本品保有先前針對心房顫動患者進行之warfarin安慰劑對照試驗中確立之warfarin對中風和非CNS全身性栓塞之效果的50%以上。

共14264位患者進行隨機分配並接受試驗治療，治療時間中位數為590天。收納患者的平均年齡為71歲，平均CHADS2分數為3.5分。試驗族群為60%男性、83%高加索人、13%亞洲人及1.3%黑人。其中55%的患者有中風、TIA或非CNS全身性栓塞的病史，而有38%的患者於篩選前6週內不曾服用維生素K拮抗劑(VKA)。在這項試驗中患者的共發疾病包括高血壓(91%)、糖尿病(40%)、充血性心衰竭(63%)以及先前曾發生心肌梗塞(17%)。基期的服藥情形，有37%正使用阿斯匹靈(幾乎完全為100 mg以下之劑量)，另有極少數患者正接受clopidogrel治療。納入的患者來自東歐(39%)；北美(19%)；亞洲、澳洲及紐西蘭(15%)；西歐(15%)以及拉丁美洲(13%)。隨機分配至warfarin組之受試者中，INR落在2.0至3.0之目標範圍中的平均時間百分比為55%，其於試驗開始數週內較低。

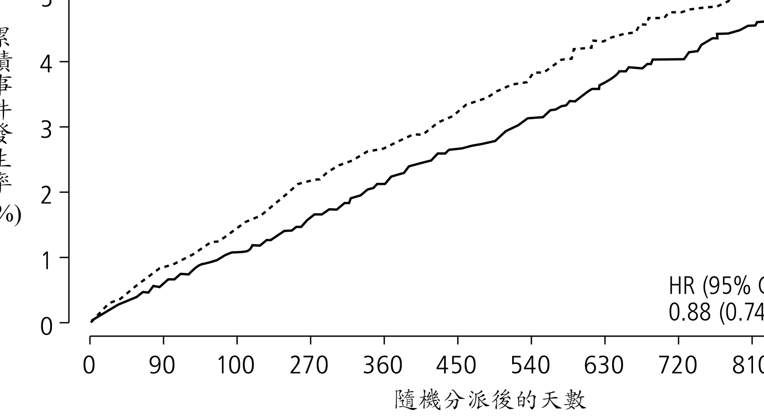
ROCKET AF試驗結果在發生首次中風(任何類型)或非CNS全身性栓塞之主要複合性試驗指標上，證實本品療效不劣於Warfarin [HR (95% CI)：0.88 (0.74，1.03)]，但並無法證實優於warfarin。依目前的經驗仍無法判定在warfarin治療達到良好控制的情況下，本品和warfarin兩者孰優孰劣。

表二：列出主要複合試驗指標及其各項組成之整體結果

	XARELTO		Warfarin		XARELTO vs. Warfarin
事件	N = 7081 n (%)	事件發生率 (per 100 Pt-yrs)	N = 7090 n (%)	事件發生率 (per 100 Pt-yrs)	危險比 (95% CI)
主要複合試驗指標*	269 (3.8)	2.1	306 (4.3)	2.4	0.88 (0.74, 1.03)
中風	253 (3.6)	2.0	281 (4.0)	2.2	
出血性中風	33 (0.5)	0.3	57 (0.8)	0.4	
缺血性中風	206 (2.9)	1.6	208 (2.9)	1.6	
未知類型中風	19 (0.3)	0.2	18 (0.3)	0.1	
非CNS全身性栓塞	20 (0.3)	0.2	27 (0.4)	0.2	

* 主要試驗指標為發生首次中風(任何類型)或非CNS全身性栓塞之時間。列出所有接受隨機分配並接受追蹤至試驗中心通知試驗將結束之患者的資料。

圖一：為兩個治療組中從隨機分配至發生首次主要試驗指標事件之時間示意圖(各治療組中發生首次中風(任何類型)或非CNS全身性栓塞之時間)。



具風險之患者人數：

XARELTO	7081	6927	6774	6620	6470	5580	4779	3820	2951	2058	1321
Warfarin	7090	6910	6755	6590	6440	5561	4756	3807	2944	2069	1319

Xarelto的療效在各主要次組別中大致相等。

ROCKET AF的試驗計劃書中並未規定停用試驗藥物後應使用的抗凝血治療，但一般會讓完成試驗的warfarin組患者繼續使用warfarin。而試驗中使用Xarelto治療的患者則直接轉換至warfarin (其過程並不與warfarin併用)，因此這些患者在停用Xarelto後，再到達具療效的INR值前的抗凝血效果是不足的。試驗結束後28天內，使用Xarelto的4637位患者有22位發生中風vs.使用warfarin的4691位患者中有6位發生中風。

ROCKET AF中僅有極少數患者接受心臟電擊術以治療心房顫動。本品預防心臟電擊術後中風及全身性栓塞的效用目前未知。

除了第III期ROCKET AF試驗之外，也曾進行一項前瞻性、單組、上市後、非介入性、開放性世代試驗(XANTUS)，並由中央裁定包括血栓栓塞事件和大出血之結果。在實務環境下納入6,785位非瓣膜性心房顫動患者，以預防中風和非中樞神經系統(CNS)之全身性栓塞。平均CHADS2分數為2.0，ROCKET AF的平均CHADS2分數則為3.5。每100位病患年發生2.1例大出血。每100位病患年通報發生0.2例導致死亡的出血，每100位病患年通報發生0.4例顱內出血。每100位病患年發生0.8例中風或非CNS全身性栓塞。這些從例行臨床實行的觀察與ROCKET AF試驗的結果一致。

非瓣膜性心房顫動病患預防中風及全身性栓塞: 臨床療效和安全性 (日本J-ROCKET-AF臨床試驗)

在此試驗中，接受每日一次拜瑞妥15毫克(CrCl: 30-49 mL/min的病患服用10毫克)，或是接受Warfarin (年齡小於70歲病患之PT-INR目標值為2-3；年齡大於70歲的病患目標值為1.6-2.6)。其試驗之劑量選擇考量為基於rivaroxaban在日本族群的藥物動力學及日本對使用較低抗凝血程度的偏好。共1278位患者有非瓣膜性心房顫動病人被隨機分派並追蹤，試驗平均治療時間在拜瑞妥組為498.9天，在Warfarin組為481.1天。

觀察到的主要複合療效指標(中風及非CNS全身性栓塞)事件，在遵循計畫書分析群體中，在使用拜瑞妥治療的637位病人中，觀察到有11個事件發生，在使用Warfarin治療的637位病人中，則觀察到有22個事件發生，事件發生率分別1.26及2.61 (每100病人-年)。相對於Warfarin組，拜瑞妥在主要療效指標事件發生率有較低的趨勢，但由於樣本數不足，結果並未達到統計上顯著(危險比:0.49 (95%信賴區間:0.24-1.00))。有關療效結果請參閱下表三(安全性分析群體)。

表三：日本J-ROCKET-AF臨床試驗的療效結果

	拜瑞妥 (N=639) n (/100PY)	Warfarin (N=639) n (/100PY)	危險比 (95% 信賴區間)
中風及非CNS全身性栓塞(主要複合療效指標)	11 (1.26)	22 (2.60)	0.48 (0.23 – 1.00)
中風、非CNS全身性栓塞及血管性死亡(複合指標)	16 (1.83)	24 (2.84)	0.65 (0.34 – 1.22)
中風、非CNS全身性栓塞、血管性死亡及MI (複合指標)	19 (2.17)	25 (2.96)	0.74 (0.41 – 1.34)
中風	10 (1.14)	21 (2.48)	0.46 (0.22 – 0.98)
缺血性中風	7 (0.80)	17 (2.01)	0.40 (0.17 – 0.96)
出血性中風	3 (0.34)	4 (0.47)	0.73 (0.16 – 3.25)
非CNS全身性栓塞	1 (0.11)	1 (0.12)	0.99 (0.06 – 15.8)
心肌梗塞	3 (0.34)	1 (0.12)	2.92 (0.30 – 28.1)
血管性死亡	6 (0.68)	2 (0.24)	2.96 (0.60 – 14.7)

(安全性分析群體)

觀察到的主要複合安全性指標(重大及與臨床相關非重大出血)事件，在使用拜瑞妥治療的639位病人中，觀察到有138個事件發生，另在使用Warfarin治療的639位病人中，則觀察到有124個事件發生，事件發生率分別18.04及16.42 (每100病人-年) (危險比:1.11 (95%信賴區間:0.87-1.42)，危險比的不劣性區上限值設為2.0，顯示拜瑞妥並不劣於Warfarin。

表四：日本J-ROCKET-AF臨床試驗的安全性結果

	拜瑞妥 (N=639) n (/100PY)	Warfarin (N=639) n (/100PY)	危險比 (95% 信賴區間)
重大及與臨床相關非重大出血事件(複合指標)	138 (18.04)	124 (16.42)	1.11 (0.87 – 1.42)
重大出血事件	26 (3.00)	30 (3.59)	0.85 (0.50 – 1.43)
與臨床相關非重大出血事件	119 (15.42)	99 (12.99)	1.20 (0.92 – 1.56)

(安全性分析群體)

非瓣膜性心房顫動病患預防中風及全身性栓塞：心臟整流術(Cardioversion)

在一前瞻性、隨機、開放、多中心，使用盲性評估指標的探索性試驗(X-VERT)，共收入1504位(未曾接受及曾經接受口服抗凝血劑治療)預計進行心臟整流術的非瓣膜性心房顫動病患，其採用為經食道心臟超音波檢查後引導的心臟整流術(需1~5天的前治療)或是傳統的心臟整流術(需至少3週的前治療)，比較拜瑞妥與調整劑量VKA (隨機分派比例2:1)兩者對心血管事件的預防。主要療效結果顯示(中風、短暫性腦缺血發作、非CNS全身性栓塞、心肌梗塞、血管性死亡)有5例(0.5%)發生在拜瑞妥組(n=978)，5例(1.0%)發生在VKA組(n=492)(危險比0.50；95%信賴區間:0.15-1.73，mITT群體)。主要安全性結果(重大出血事件)有6例(0.6%)及4例(0.8%)分別發生於拜瑞妥組(n=988)及VKA組(n=499)(危險比0.76；95%信賴區間:0.21-2.67，安全分析群體)。本探索性試驗結果顯示拜瑞妥組與VKA組使用在心臟整流術，其兩者療效與安全性結果相當。

SPAF：以支架置換術進行PCI的病患

曾對於針對原發性動脈粥樣硬化疾病以支架置換作為PCI的2,124位非瓣膜性心房顫動患者，進行一項隨機分配、開放性、多中心試驗(PIONEER AF-PCI)，以比較二種rivaroxaban療程與一種VKA療程的安全性。以1：1：1的方式將病患隨機分配至接受全部12個月的治療，其中，有中風或TIA病史的病患皆被排除。

第1組接受rivaroxaban 15 mg每天一次(CrCl：30-49 mL/min的患者接受10 mg每天一次)加上P2Y12抑制劑。第2組接受rivaroxaban 2.5 mg每天二次加上DAPT (雙重抗血小板治療，即：clopidogrel 75 mg [或P2Y12抑制劑]加上低劑量乙醯水楊酸[ASA])共1、6或12個月，隨後接受rivaroxaban 15 mg (或CrCl：30-49 mL/min的受試者接受10 mg)每天一次加上低劑量ASA。第3組接受依據劑量調整的VKA加上DAPT共1、6或12個月，隨後接受依據劑量調整的VKA加上低劑量ASA。

主要安全性指標臨床上顯著之出血事件分別發生於第1組、第2組和第3組的109 (15.7%)、117 (16.6%)和167 (24.0%)位病患(分別為HR 0.59；95% CI 0.47 - 0.76；p < 0.001，以及HR 0.63；95% CI 0.50 - 0.80；p < 0.001)。次要指標(心血管事件CV死亡、MI或中風之複合指標)分別發生於第1組、第2組和第3組的41 (5.9%)、36 (5.1%)和36 (5.2%)位受試者。在每個rivaroxaban療程中，以支架置換進行PCI的非瓣膜性心房顫動病患於臨床上顯著出血事件方面之表現，相較於VKA療程的患者均顯著降低。

PIONEER AF-PCI的主要目標是評估安全性。在此病患族群的療效(包括血栓栓塞事件)資料是有限的。

治療深部靜脈血栓(DVT)與肺栓塞(PE)及預防再發性 DVT與PE：臨床療效和安全性

拜瑞妥臨床計畫目的為證實拜瑞妥對於開始與持續治療急性DVT與PE及預防其再發的療效。由三個第三期隨機對照臨床研究(Einstein DVT、Einstein PE與Einstein Extension)及另外執行一個將Einstein DVT、Einstein PE、Einstein Extension及EINSTEIN CHOICE研究資料結合的彙集分析研究。總計超過12,800位病患納入四個試驗研究，三個試驗治療時間最高達21個月。

Einstein DVT研究對3449位急性DVT病患，研究DVT的治療及再發性DVT與PE的預防(此試驗排除有症狀的PE的病患)。受試者依研究主持人的臨床判斷，治療時間包含3個月、6個月或12個月。在治療急性DVT的最初3週內，每日兩次投予拜瑞妥15毫克，接著每日一次拜瑞妥20毫克。

Einstein PE研究對4832位急性PE病患，研究PE的治療及再發性DVT與PE的預防。受試者依研究主持人的臨床判斷，治療時間包含3個月、6個月或12個月。在治療急性PE的最初3週內，每日兩次投予拜瑞妥15毫克，接著每日一次拜瑞妥20毫克。在這兩個Einstein DVT與Einstein PE研究中，對照治療以含有enoxaparin合併維生素K拮抗劑治療至少5日，直至PT／INR值在治療範圍內(≥ 2.0)。之後持續以維生素K拮抗劑治療，並維持PT／INR值介於治療範圍2.0與3.0之間。

Einstein Extension研究對1,197位患有DVT或PE病患。依研究者的臨床判斷，受試者在完成6到12個月的靜脈血栓性栓塞(VTE)治療後額外再接受約為6或12個月的治療，以比較服用每日一次拜瑞妥20毫克與安慰劑在預防再發性DVT與PE的研究。

EINSTEIN DVT, PE and Extension使用相同的預先定義主要及次要療效指標。主要療效指標為有症狀的再發性VTE，其定義為再發性DVT，或是致命性或非致命性PE的事件組合。另次要療效指標其定義為由再發性DVT、非致命性PE，以及所有死亡的事件組合。

在EINSTEIN CHOICE中，針對經確認罹患有症狀的DVT及/或PE且完成6-12個月抗凝血劑治療的3,396位病患，研究關於致命性PE或非致命性且有症狀之復發性DVT或PE的預防。試驗排除適合持續接受治療劑量抗凝血劑的病患。治療期間最長為12個月，依據個別的隨機分配日期而定(中位數：351天)。比較Xarelto 20毫克每天一次和Xarelto 10毫克每天一次以及乙醯水楊酸100毫克每天一次。

主要療效結果為有症狀的復發性VTE，定義為復發性DVT或者致命性或非致命性PE的複合結果。次要療效結果為主要療效結果、MI、缺血性中風或非CNS全身性栓塞的複合結果。

在Einstein DVT研究(請參閱表五)證實在主要療效指標的結果，拜瑞妥並不劣於enoxaparin／VKA。(p < 0.0001測試不劣性的結果) (備註：測試優越性的結果p=0.076 HR:0.680 (0.443–1.042))，在預先定義淨臨床效益(首要療效成果及重大出血事件)的HR為0.67 ((95%CI = 0.47-0.95)；P值0.027)，顯示rivaroxaban的較優性。在189天的平均治療期間，INR數值有平均60.3%的比率可達治療範圍，分別為3個月治療期的55.4%、6個月治療期的60.1%及12個月治療期的62.8%。另在enoxaparin/VKA治療組裡, 依中心平均TTR (處於目標INR值2到3之區間的時間)三等分組別和再發性VTE發生率無明顯關係(P=0.932 交互作用檢定)。依中心分組，在最高的三分之一組別中，rivaroxaban和warfarin的危險比(Hazard ratio)是0.69 (95% CI : 0.35-1.35)。

兩項治療組有相近的主要安全性終點(重大或臨床相關的非重大出血事件)以及次要安全性終點(重大出血事件)。

表五：第三期Einstein DVT試驗的療效及安全性結果

研究群體	3449位有症狀的急性深部靜脈血栓病患	
治療劑量與治療時間	拜瑞妥[a] 治療 3、6或12個月 N=1731	Enoxaparin/VKA[b] 治療 3、6或12個月 N=1718
有症狀的再發性VTE*	36 (2.1%)	51 (3.0%)
有症狀的再發性PE	20 (1.2%)	18 (1.0%)
有症狀的再發性DVT	14 (0.8%)	28 (1.6%)
有症狀的PE及DVT	1 (0.1%)	0
致死性的PE ／不能排除PE所造成的死亡	4 (0.2%)	6 (0.3%)
重大或臨床相關的非重大出血事件	139 (8.1%)	138 (8.1%)
重大出血事件	14 (0.8%)	20 (1.2%)

a) 每日兩次投予拜瑞妥15毫克，接著每日一次拜瑞妥20毫克

b) enoxaparin合併維生素K拮抗劑治療至少5日

* 測試非劣性結果：p< 0.0001；測試優效性結果：p=0.076 HR : 0.680 (0.443 - 1.042)

在Einstein PE研究(參閱表六)中證實主要療效指標的結果，拜瑞妥並不劣於enoxaparin/VKA (p=0.0026 (測試不劣性的結果)，危險比(HR)：1.123 (0.749 - 1.684))，另預先定義淨臨床效益(首要療效成果及重大出血事件)分析結果，HR為 0.849 ((95% CI : 0.633 - 1.139)，名義p值p= 0.275)。在215天的平均治療期間，INR數值有平均63%的比率可達治療範圍，分別為3個月治療期的57%、6個月治療期的62%及12個月治療期的65%。另在enoxaparin/VKA治療組裡，依中心平均TTR (處於目標INR值2到3之區間的時間)三等分組別和再發性VTE發生率無明顯關係(P=0.082交互作用檢定)。依中心分組，在最高的三分之一組別中，rivaroxaban和warfarin的危險比(Hazard ratio)是0.642 (95% CI : 0.277 - 1.484)。

主要安全性終點(重大或臨床相關的非重大出血事件)上，rivaroxaban組之的發生率(10.3% (249/2412))略低於enoxaparin/VKA組(11.4% (274/2405))，在次要安全性終點(重大出血事件)，rivaroxaban組的發生率(1.1% (26/2412))低於enoxaparin/VKA組(2.2% (52/2405))，HR為0.493 (95% CI : 0.308 - 0.789)。

表六：第三期 Einstein PE 試驗之療效及安全性結果

研究群體	4,832位有症狀的急性肺栓塞病患	
治療劑量與治療時間	拜瑞妥[a] 治療 3、6或12個月 N=2,419	Enoxaparin/VKA[b] 治療 3、6或12個月 N=2,413
有症狀的再發性VTE*	50 (2.1%)	44 (1.8%)
有症狀的再發性PE	23 (1.0%)	20 (0.8%)
有症狀的再發性DVT	18 (0.7%)	17 (0.7%)
有症狀的PE及DVT	0	2 (<0.1%)
致死性的PE ／不能排除PE造成的死亡	11 (0.5%)	7 (0.3%)
重大或臨床相關的非重大出血事件	249 (10.3%)	274 (11.4%)
重大出血事件	26 (1.1%)	52 (2.2%)

a) 每日兩次投予拜瑞妥15毫克，為期三週，之後每日一次拜瑞妥20毫克

b) enoxaparin合併維生素K拮抗劑治療至少5日

* p < 0.0026 (預先定義HR值為 2.0 之非劣性測試)，HR：1.123 (0.749 - 1.684)

依預先計畫進行的Einstein DVT與Einstein PE試驗的彙集分析(參閱表七)。其預先定義淨臨床效益(主要療效指標及重大出血事件)分析結果，HR為0.771 ((95% CI: 0.614 – 0.967)，p值=0.0244)。

表七：第三期Einstein DVT與Einstein PE試驗之療效與安全性彙集分析結果

研究群體	8,281位有症狀的急性深部靜脈血栓或肺栓塞病患	
治療劑量與治療時間	拜瑞妥[a] 治療 3、6或12個月 N=4,150	Enoxaparin/VKA[b] 治療 3、6或12個月 N=4,131
有症狀的再發性VTE*	86 (2.1%)	95 (2.3%)
有症狀的再發性PE	43 (1.0%)	38 (0.9%)
有症狀的再發性DVT	32 (0.8%)	45 (1.1%)
有症狀的PE及DVT	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
致死性的PE ／不能排除PE造成的死亡	15 (0.4%)	13 (0.3%)
重大或臨床相關的非重大出血事件	388 (9.4%)	412 (10.0%)
重大出血事件	40 (1.0%)	72 (1.7%)

a) 每日兩次投予拜瑞妥15毫克，為期三週，之後每日一次拜瑞妥20毫克

b) enoxaparin合併維生素K拮抗劑治療至少5日

* p < 0.0001 (預先定義HR值為1.75之非劣性測試)，HR：0.886 (0.661 - 1.186)

在Einstein Extension研究(請參閱表八)中，拜瑞妥的主要與次要療效指標結果皆優於安慰劑。在主要安全性指標(重大出血事件)部分，每日一次以拜瑞妥20毫克治療的病患相較於使用安慰劑的病患，兩組病患的發生率，沒有顯著性差異。另在次要安全性指標(重大或臨床相關的非重大出血事件)顯示，每日一次以拜瑞妥20毫克治療的病患，相較於使用安慰劑病患具有較高的事件率。

表八：第三期Einstein Extension試驗的療效及安全性結果

研究群體	1197位持續治療及預防再發性靜脈血栓栓塞(VTE)的病患	
治療劑量與治療時間	拜瑞妥[a] 治療6或12個月 N=602	安慰劑 治療6或12個月 N=594
有症狀的再發性VTE*	8 (1.3%)	42 (7.1%)
有症狀的再發性PE	2 (0.3%)	13 (2.2%)
有症狀的再發性DVT	5 (0.8%)	31 (5.2%)
致死性PE ／ 不能排除PE所造成的死亡	1 (0.2%)	1 (0.2%)
重大出血事件	4 (0.7%)	0 (0.0%)
臨床相關的非重大出血事件	32 (5.4%)	7 (1.2%)

a) 每日一次投予拜瑞妥20毫克

* 測試優效性結果：p：< 0.0001 HR：0.185 (0.087 - 0.393)

在EINSTEIN CHOICE試驗中，Xarelto 20毫克和10毫克於主要療效結果方面均優於乙醯水楊酸100毫克。Xarelto 20毫克或10毫克的次要療效結果較乙醯水楊酸100毫克顯著降低。Xarelto 20毫克和10毫克每天一次治療病患的主要安全性結果(大出血事件)近似於乙醯水楊酸100毫克。Xarelto 20毫克或10毫克的次要安全性結果(與停止治療超過14天相關的非大出血)近似於乙醯水楊酸100毫克。誘發性和非誘發性VTE病患間的結果一致(請參閱表九)。

在EINSTEIN CHOICE一項事先規定的淨臨床利益分析(NCB) (主要療效結果加上大出血事件)中，報告顯示Xarelto 20毫克每天一次相較於乙醯水楊酸100毫克每天一次的HR為0.44 (95% CI 0.27 - 0.71，p = 0.0009)，Xarelto 10毫克每天一次相較於乙醯水楊酸100毫克每天一次的HR為0.32 (95% CI 0.18 - 0.55，p < 0.0001)。

表九：第III期EINSTEIN CHOICE的療效和安全性結果

試驗族群	持續預防靜脈血栓栓塞復發的3,396位病患		
治療劑量	Xarelto 20 毫克 每日一次 N=1,107	Xarelto 10 毫克 每日一次 N=1,127	ASA 100 毫克 每日一次 N=1,131
治療期間，中位數[四分位距]	349 [189-362] 天	353 [190-362] 天	350 [186-362] 天
有症狀的復發性VTE	17 (1.5%)*	13 (1.2%)**	50 (4.4%)
有症狀的復發性PE	6 (0.5%)	6 (0.5%)	19 (1.7%)
有症狀的復發性DVT	9 (0.8%)	8 (0.7%)	30 (2.7%)
無法排除PE的致命性PE/死亡	2 (0.2%)	0	2 (0.2%)
重大出血事件	6 (0.5%)	5 (0.4%)	3 (0.3%)

* p < 0.001 (優越性) Xarelto 20 mg 每日一次 相較於ASA 100 mg od；HR = 0.34 (0.20 - 0.59)

** p < 0.001 (優越性) Xarelto 10 mg 每日一次 相較於ASA 100 mg od；HR = 0.26 (0.14 - 0.47)

除了第III期EINSTEIN計畫之外，也曾進行一項前瞻性、非介入性、開放性世代試驗(XALIA)，且由中央裁定包括復發性VTE、大出血和死亡之結果。納入5,142位急性DVT患者，以研究實務環境下rivaroxaban相較於標準照護抗凝血治療的長期安全性。Rivaroxaban的大出血、復發性VTE和所有原因死亡發生率分別為0.7%、1.4%和0.5%。依據病患基期特性之差異而調整rivaroxaban相較於標準照護的危險比。大出血、復發性VTE和所有原因死亡的調整後危險比分別為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)。

從例行臨床實行觀察的病患結果與此適應症之安全性結果一致。

預防下肢接受重大骨科手術的病患發生靜脈血栓栓塞症(VTE)：臨床療效和安全性

Rivaroxaban臨床計畫可證明rivaroxaban預防靜脈血栓栓塞症(VTE)的療效，即下肢接受重大骨科手術的病患之近端和遠端深部靜脈血栓症(DVT)及肺栓塞(PE)。總計超過9,500位病患(7,050位接受全髖關節置換術，2,531位接受全膝關節置換術)在對照隨機雙盲的第三期臨床研究(RECORD計畫)中接受調查。

比較術後6小時後開始服用10毫克rivaroxaban一天一次以及術前12小時開始施打40毫克enoxaparin一天一次。

在3個第三期的臨床研究中(參閱表十)對於預定的主要和重要的次要療效指標，rivaroxaban組的總VTE比率(任何靜脈造(攝)影術所發現或有症狀的DVT、非致命性PE或死亡)及重大VTE比率(近端DVT、非致命性PE和與VTE有關的死亡)有顯著減少。此外，在此三個研究中，接受rivaroxaban治療的病患，其症狀性VTE比率(症狀性DVT、非致命性PE與VTE有關的死亡)皆低於接受enoxaparin治療的病患。

主要的安全性指標(重大出血事件)顯示，接受10毫克rivaroxaban和40毫克enoxaparin治療的病患比率相當。

表十：第三期臨床研究中的療效和安全性

研究對象	RECORD 1 4541位接受全髖關節置換術的病患			RECORD 2 2509位接受全髖關節置換術的病患			RECORD 3 2531位接受全膝關節置換術的病患		
治療劑量和時間	10毫克 Rivaroxaban 一日一次 35 ± 4天	40毫克 Enoxaparin 一日一次 35 ± 4天	p	10毫克 Rivaroxaban 一日一次 35 ± 4天	40毫克 Enoxaparin 一日一次 12 ± 2天	p	10毫克 Rivaroxaban 一日一次 12 ± 2天	40毫克 Enoxaparin 一日一次 12 ± 2天	p
總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
重大VTE比率	4 (0.2%)	33 (2.0%)	< 0.001	6 (0.6%)	49 (5.1%)	< 0.001	9 (1.0%)	24 (2.6%)	0.01
症狀性VTE	6 (0.4%)	11 (0.7%)		3 (0.4%)	15 (1.7 %)		8 (1.0%)	24 (2.7%)	
重大出血	6 (0.3 %)	2 (0.1%)		1 (0.1%)	1 (0.1%)		7 (0.6%)	6 (0.5%)	

匯集各個第三期試驗資料進行分析，接受本品10毫克一日一次相較於40毫克enoxaparin一日一次，對於減少總VTE、重大VTE和症狀性VTE的結果支持個別試驗之結論。

藥物動力學特性

吸收和生體可用率

口服錠劑後2至4小時，rivaroxaban可被迅速吸收而達到最高血中濃度(C_{max})。

Rivaroxaban口服幾乎完全吸收，10毫克錠劑口服生體可用率高(80-100 %)，不受禁食/進食狀態的影響。10毫克rivaroxaban AUC和C_{max}不會受食物影響。(請參閱「用法用量」)。

由於20毫克膜衣錠禁食服藥會減少藥物的吸收，使口服生體可用率減至66%。當拜瑞妥20毫克錠劑與食物一同服用時，觀察發現其平均AUC比禁食服藥之AUC增加39%，顯示幾乎可完全吸收且口服生體可用率高。拜瑞妥15毫克及20毫克，應隨餐服用(請參閱「用法用量」)。

在禁食狀態下，rivaroxaban在劑量高達約15毫克一天口服一次時呈現線性藥動學特性，進食後使用拜瑞妥10毫克、15毫克及20毫克錠劑，證實具劑量等比性。在更高劑量時，rivaroxaban因為溶解度限制，導致生體可用率和吸收速率會隨著劑量的增加而降低，此現象在空腹時比進食時明顯。Rivaroxaban藥動參數之個體差異(CV%)中等，範圍約30%至40%。

將本品20 mg錠劑磨碎後與蘋果泥混和口服給藥或磨碎後懸浮於水中經胃管給藥，其生體可用率(AUC and C_{max})與吞服整粒藥錠之結果相當，由於rivaroxaban的藥動學特性具劑量等比性及可預測性，試驗結果應可適用於較低劑量的rivaroxaban。

分布

人體內的血漿蛋白結合力高，約為92至95%，主要的結合物是血清白蛋白；分佈體積中等，V_{ss}大約為50 L。

代謝和排除

投與rivaroxaban後，大約2/3經由代謝性降解(1/2經由腎臟排除，1/2經由糞便排除)，其餘1/3的投與量以原型化合物直接經由腎臟排泄在尿中(主要透過主動腎臟分泌)。

Rivaroxaban會被CYP 3A4、CYP 2J2和非CYP之酵素代謝，生物轉換反應主要使morpholinone基團氧化降解和醯胺鍵水解，在體外研究中，rivaroxaban為轉運蛋白P-gp (P-醣蛋白)及Bcrp (乳癌抗藥性蛋白)的受質。

原型的rivaroxaban為人體血漿中最重要的化合物，體內沒有主要或活性循環代謝物。Rivaroxaban的全身性廓清率約10 L/h，因此可歸類為低廓清率藥物。年輕個體的半衰期約5至9個小時，而老年人的半衰期約11至13個小時。

老年人

年長病患的血漿濃度高於年輕病患，而且平均AUC值大約高出1.5倍，此主要因為整體及腎臟廓清率(明顯)降低所致(請參閱「用法用量」)。

在ROCKET AF試驗中，受試者約有77%為65歲以上，而有約38%為> 75歲。在臨床試驗中，本品在老年人(65歲以上)中的療效與未滿65歲的患者類似。而老年人發生血栓及出血的比率較高，但所有年齡層之風險/利益比是類似的。

性別

男性和女性病患之間的藥物動力學無臨床相關的差異(請參閱「用法用量」)。

不同的體重級別

極端的體重(<50公斤與>120公斤)對rivaroxaban血漿濃度僅有些微的影響(少於25%)，無須劑量調整。

孩童和青少年

小於18歲以下孩童及青少年的安全性和療效資料尚未建立(請參閱「用法用量」)。

種族差異

高加索人、美籍非洲人、西班牙人、日本人或中國病患的藥物動力學和藥效學之間，未觀察到臨床相關的種族差異(請參閱「用法用量」)。

肝功能不全

本品禁止使用在與凝血異常有關和會導致臨床相關出血風險的肝病患者。

輕度肝功能不全(分類為Child-Pugh A級)的肝硬化病患，在rivaroxaban藥物動力學方面僅有輕微的變化(rivaroxaban AUC平均增加1.2倍)，幾乎與健康對照組相近。各組的藥效特性之間未觀察到相關的差異。

中度肝功能不全(分類為Child-Pugh B級)的肝硬化病患，在rivaroxaban平均AUC上顯著高於健康自願者2.3倍，因為嚴重的肝臟疾病會使藥物廓清率顯著受損。未結合rivaroxaban 穩定狀態曲線下面積(AUC)會增加2.6倍，目前沒有重度肝功能不全病患的資料可供參考。

與健康的自願者相比，中度肝功能不全病患凝血因子Xa活性的抑制作用提升到2.6倍；PT的延長作用同樣提升到2.1倍，中度肝功能不全病患對rivaroxaban較敏感，導致血中濃度和PT間有較陡的PK/PD關係。

腎功能不全

藉由肌酸酐廓清率測定評估，可知rivaroxaban的暴露增加與腎功能降低呈現負相關。

腎功能輕度(CrCl : 50 - 80 mL/min)、中度(CrCl : 30 - 50 mL/min)或重度(CrCl < 30 mL/min)不全的個體，其rivaroxaban血漿濃度(AUC)分別比健康自願者增加1.4、1.5 和1.6倍(請參閱「用法用量」、「警語及注意事項」)。

對應藥效影響的增加更為顯著(請參閱「用法用量」、「警語及注意事項」)。

腎功能輕度、中度或重度不全的個體，其凝血因子Xa活性的整體抑制作用分別比健康自願者增加1.5、1.9和2.0倍；PT的延長作用同樣分別增加1.3、2.2 和2.4倍，病患CrCl < 15 mL/min無臨床資料可供參考。

Rivaroxaban由於高的血漿蛋白質結合率，預期無法藉由透析排除。

病患的藥動學數據

在接受rivaroxaban每天一次10毫克預防靜脈血栓栓塞症(VTE)的病患，在給藥後2-4小時及24小時(約略代表給藥間隔中的最大及最小血中濃度)的幾何平均濃度(90%區間)分別為101 (7-273) ug/L及14 (4-51)ug/L。在接受rivaroxaban每天一次20毫克治療的急性深部靜脈血栓(acute DVT)病患，在給藥後2-4小時及24小時(約略代表給藥間隔中的最大及最小血中濃度)的幾何平均濃度(90%預測區間)分別為215 (22-535) ug/L及32 (6-239) ug/L。

藥動學/藥效學關係

Rivaroxaban血漿中的濃度與PD評估指標(抑制凝血因子Xa、PT、aPTT、Heptest)在口服廣範圍劑量(5-30毫克一日兩次)的藥動學/藥效學關係已被評估。Rivaroxaban一日一次穩定狀態的最高血中濃度(C_{max})是125 μg/L，rivaroxaban血漿濃度與凝血因子Xa間的關係以Emax 模式敘述最佳，PT通常以線性截距模式呈現結果。依據PT試驗使用試劑的不同，斜率也會不一樣。使用Neoplastin PT時，基準PT值約13秒，斜率約3-4秒/(100 μg/L)。第二期臨床試驗藥動/藥效學試驗的結果與健康受試者的結果一致，手術會影響病患的基準凝血因子Xa與PT，導致手術後到穩定狀態間的血中濃度-PT斜率會有差異。

臨床前安全性資料

除了擴大的藥理作用模式有關的影響(出血)之外，臨床前期的資料經安全性藥理學、重複劑量毒性和基因毒性研究後顯示，對人體無特殊風險。

Rivaroxaban以安全性藥理學、單劑和重複劑量毒性、基因毒性、光毒性和生殖毒性的傳統和適當的研究，進行非臨床安全性評估試驗。經最高劑量試驗後，未觀察到rivaroxaban的器官特異毒性。

Rivaroxaban以管餵方式投予小鼠或大鼠長達2年，並不具致癌性。在最大測試劑量(60 mg/kg/day)之下，雄性和雌性小鼠的未結合(unbound) rivaroxaban全身暴露程度(AUC)分別為人類劑量(20 mg/day)之未結合(unbound)藥物暴露程度的1倍和2倍。在最大測試劑量(60 mg/kg/day)之下，雄性和雌性大鼠對未結合(unbound)藥物的全身暴露程度分別為人類暴露程度的2倍和4倍。

藥劑特性

賦形劑

微晶纖維素(Cellulose microcrystalline)、交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium)、羥丙基甲基纖維素5 cP (Hypromellose 5 cP)、單水乳糖(Lactose monohydrate)、硬酯酸鎂(Magnesium stearate)、十二烷基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)

膜衣

紅色氧化鐵(Ferric oxide red)、羥丙基甲基纖維素15 cP (Hypromellose 15 cP)、聚乙二醇3350 (Macrogol 3350)、二氧化鈦(Titanium dioxide)

使用上的特殊注意事項(包括儲存建議)

儲存溫度不可超過30℃。

包裝

2-1000錠鋁箔盒裝。

製造廠：Bayer AG
廠　址：Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany
藥　商：台灣拜耳股份有限公司
地　址：台北市信義區信義路5段7號台北101大樓之53至54樓
電　話：(02) 81011000
網　址：www.bayer.com.tw
Xarelto film-coated tablets 10mg / CCDS11/ TW12 / 042018
Xarelto film-coated tablets 15mg, 20mg / CCDS08 / TW08 / 042018