拜瑞妥® 膜衣錠 2.5 毫克

Xarelto® film-coated tablets 2.5mg

衛部藥輸字第 027750 號
須由醫師處方使用

1 性狀

1.1 有效成分及含量
拜瑞妥® 膜衣錠 2.5 毫克：每一顆膜衣錠含 rivaroxaban 2.5 毫克。

1.2 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（Mag-nesium stearate）、十二烷基硫酸鈉（sodium lauryl sulfate）

膜衣
2.5mg：黃色氧化鐵（Ferric oxide yellow）、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）。

1.3 劑型
膜衣錠

1.4 藥品外觀
拜瑞妥® 膜衣錠 2.5 毫克：
直徑 6 毫米、曲率半徑 9 毫米、圓形雙面凸起的淡黃色速放口服膜衣錠。
一面刻有拜耳十字商標（Bayer Cross），另一面刻有數字 2.5 和一個三角形。

2 適應症

與乙醯水楊酸（阿斯匹靈；ASA）併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病（CAD）或症狀性周邊動脈疾病（PAD）病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件（atherothrombotic events）。

3 用法及用量

3.1 用法用量

投與途徑
口服。

建議用量
CAD 或 PAD 病人的預防建議劑量為一錠 2.5 毫克 Xarelto 錠劑，每天兩次，併用於每日劑量 100 毫克 ASA (acetylsalicylic acid)。

治療期
只要 Xarelto 長期治療的效益大於風險，其治療應持續進行。
對於發生急性血栓事件或接受血管手術且需要雙重抗血小板藥物治療的病人，應根據血栓事件的類型、血管手術及抗血小板藥物療程來評估是否持續使用 Xarelto 2.5 毫克每日兩次。對於 CAD 或 PAD 病人，Xarelto 2.5 毫克每日兩次不適合併用於雙重抗血小板藥物治療。（請參閱「藥效藥理特性」）

給藥方法和頻率
診斷出 CAD 或 PAD 的病人，可隨時考慮開始 Xarelto 2.5 毫克每日兩次併用 ASA 100 毫克每日一次的治療。對於發生急性血栓事件或接受血管手術且需要雙重抗血小板藥物治療的病人，Xarelto 2.5 毫克每日兩次不適合併用於雙重抗血小板藥物治療。
一錠 2.5mg Xarelto 應每日服用兩次。
Xarelto 2.5mg 可與食物併服或不與食物併服。
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。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（請參閱「藥物動力學特性」）。

遺漏服藥
若漏服劑量，病人應於下一次排定用藥的時間依照建議劑量繼續服用 Xarelto，不可服用兩倍劑量的 Xarelto。

3.3 特殊族群用法用量

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人，禁止使用本品。（請參閱「禁忌」）
罹患其他類型肝病的病人無須調整劑量（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人（Child Pugh B）的藥理活性顯著增加。重度肝功能不全病人（Child Pugh C）無臨床資料可供參考。（請參閱「禁忌」及「藥物動力學特性」）。中度肝功能不全（分類為 Child-Pugh B 級）的肝硬化病人，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。未給合 rivaroxaban 穩定狀態曲線下面積 (AUC) 會增加 2.6 倍。

腎功能不全
腎功能輕度 (CrCl：50 – 80 mL/min) 或中度 (CrCl：30 – 50 mL/min) 不全的病人，使用本品時無須調整劑量。
少數臨床資料顯示，重度腎功能不全病人 (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 的病人，CrCl < 15 mL/min 之病人禁止使用本品（請參閱「警語及注意事項」及「藥物動力學特性」）。

從維生素 K 拮抗劑 (VKA) 轉換使用拜瑞妥
從 VKA 轉換為 Xarelto 時，服用 Xarelto 後的 INR 值會假性升高，INR 無法有效測量拜瑞妥的抗凝血活性，因此不應使用 INR（請參閱「交互作用」）。

從拜瑞妥轉換使用維生素 K 拮抗劑 (VKA)
由本品轉換為 VKA 時可能造成抗凝血作用的不足，在任何轉換到替代抗凝血劑的同時，應確保抗凝血作用的持續性。應注意到本品會造成 INR 值升高。
當病人由本品轉換為 VKA 時，應同時給予 VKA 直到 INR 值 ≥2.0。在轉換期初始兩天，應使用標準的 VKA 起始劑量，之後應依循 INR 檢驗值調整 VKA 給予劑量。雖然病人同時服用本品和 VKA，INR 不應在接受前一劑量後 24 小時內進行測試，但應在 Xarelto 下一個劑量之前測試。—旦停用 Xarelto，INR 測試可在最後劑量至少 24 小時後進行，較為準確（請參閱「交互作用」）。

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人，可在下一次排程投予注射藥物（例如：低分子量肝素 (LMWH)）0 至 2 小時前停止注射抗凝血劑並開始使用拜瑞妥，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」）。

種族差異
無須依種族調整劑量（請參閱「藥物動力學特性」）。

4 禁忌

對 rivaroxaban 或藥錠的任何賦形劑過敏的病人，禁止使用本品。（請參閱「賦形劑」）
臨床上有嚴重進行性出血的病人（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人者，禁止使用本品。（請參閱「藥物動力學特性」）
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「特殊族群注意事項」、「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「特殊族群注意事項」、「臨床前安全性資料」）。
CrCl < 15 mL/min 之病人禁止使用本品。

5 警語及注意事項

5.1 警語 / 注意事項

裝有人工瓣膜的病人
根據一項隨機對照、拜瑞妥與抗血小板治療比較之臨床研究數據，不建議 Xarelto 用於最近接受過經導管主動脈瓣置換術（TAVR）病人的血栓預防。本品對裝有其他人工心臟瓣膜或經歷瓣膜手術病人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可為此類病人群體提供充足的抗凝血作用，故本品不建議使用在這些病人。

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）全身性治療的病人。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「交互作用」）
然而，azole-antimycotic fluconazole（一種中效之 CYP 3A4 抑制劑）對接受 rivaroxaban 治療的影響較少，可合併投予。（請參閱「交互作用」）

腎功能不全
中度腎功能不全病人（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「交互作用」）
重度腎功能不全 CrCl: < 30 mL/min 的病人服用 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。
腎功能 CrCl: 15-30 mL/min 的病人臨床資料有限，故須謹慎使用本品（請參閱「藥物動力學特性」。
目前沒有本品使用在重度腎功能不全 CrCl: < 15 mL/min 的臨床資料。因此 Xarelto 禁止使用於這些病人（請參閱「用法及用量」及「藥物動力學特性」）。
重度腎功能不全或出血風險增加的病人和同時使用 azole-antimycotics 或 HIV 蛋白酶抑制劑全身性治療的病人，在本品初始劑量給予後，須小心監測出血併發症的徵兆（請參閱「交互作用」）。
此可藉定期對病人進行身體檢查、密集觀察手術傷口的引流情形和定期測量血紅素完成。

肝功能不全
無嚴重肝功能不全病人的臨床試驗資料。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) 肝功能不全病人、或與凝血功能相關的任一肝臟疾病。

先前發生中風和 / 或 TIA 的病人
出血性或腔隙性中風病人
不曾針對先前發生出血性或腔隙性中風的 CAD 或 PAD 病人進行過試驗。應避免讓這些病人接受 Xarelto 2.5 mg 每日兩次併用 ASA 的治療。
缺血性、非腔隙性中風病人
不曾針對過去一個月內曾發生缺血性、非腔隙性中風的 CAD 或 PAD 病人進行過試驗。在中風後第一個月內應避免接受 Xarelto 2.5 mg 每日兩次併用 ASA 的治療。

出血風險
本品像其他抗血栓藥物一樣，在下列出血風險增加的病人應謹慎使用：
- 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

在抗血栓治療期間的出血，可能暴露出潛在未知的惡性腫瘤，特別是腸胃道或泌尿生殖道。惡性腫瘤病人可能同時會有較高的出血和血栓風險。在活性癌症病人中，應根據腫瘤位置、抗癌療法和疾病分期來權衡抗血栓治療的個體效益和出血風險。
病人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）、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「交互作用」）。
對於接受 Xarelto 和 ASA 治療或使用 Xarelto 和 ASA 加 clopidogrel/ticlopidine 的病人，只有在治療效益超過出血風險的情況下，才應接受 NSAID 的長期合併治療。
病人潛在有潰瘍性胃腸道疾病時，需考慮適當的治療。（請參閱「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。

脊椎 / 硬腦膜上麻醉或穿刺
在施作神經軸（脊椎 / 硬腦膜上）麻醉或脊椎 / 硬腦膜上穿刺時，接受抗血栓劑預防血栓性栓塞併發症的病人具有產生硬腦膜上或脊椎血腫的風險，並可能造成長期或永久性癱瘓。
使用留置硬腦膜上導管或併用會影響止血的藥物，將增加該事件的風險。此外，外傷性或反覆的硬腦膜上或脊椎穿刺也可能增加風險。
應頻繁監控病人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，必須儘快接受診斷和治療。
對於正使用抗凝血劑或即將以抗凝血劑做血栓預防的病人，醫師應於進行脊椎 / 硬腦膜上麻醉或穿刺之前先行評估潛在的效益和風險。

並無在這些情況中使用 Xarelto 2.5 mg 每日兩次併用 ASA 或併用 ASA 加 clopidogrel 或 ticlopidine 的臨床使用經驗。
為減少因同時服用本品及施作神經軸（脊椎 / 硬腦膜上）麻醉或穿刺所導致的潛在出血風險，參考本品藥動學數據，裝置或移除硬膜上導管或腰椎穿刺最好在預估本品抗凝血作用較低時執行（請參閱「藥物動力學特性」）。然而，每位病人達到有效的低抗凝血作用的精確時間是未知的。
應停止使用血小板凝集抑制劑。

外科手術與介入治療
如果必須接受侵入性手續或手術介入，可能的話基於醫師臨床判斷於該治療至少 12 小時前停用 Xarelto 2.5 毫克。
如果病人要進行選擇性手術並且不需要抗血小板作用，則應停用血小板凝集抑制劑。
如果不能延遲手術，應權衡出血風險的增加與介入的緊急程度。
如果臨床情況允許並且已經充分的止血，則應在侵入性手續或手術介入後儘快重新開始使用 Xarelto（請參閱「藥物動力學特性」）。

有高風險三陽性抗磷脂質症候群的病人
Xarelto 不建議用於有血栓形成病史且被診斷患有抗磷脂質症候群，並且持續呈現三陽性（for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti–beta 2-glycoprotein I antibodies），因為 rivaroxaban 治療與維生素 K 拮抗劑（VKA）相比，其與血栓事件復發發生率增加較相關（請參閱「藥效藥理特性」）。

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「藥物動力學特性」）。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。

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。Xarelto 藥錠每劑含鈉量低於 1 mmol（23 mg），可視為不含鈉。

5.3 操作機械能力
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「副作用 / 不良反應」）。有這些副作用的病人不應駕駛或操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 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」及「臨床前安全性資料」）。
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。

6.2 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」及「臨床前安全性資料」）。

7 交互作用

藥物動力學交互作用
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 抑制劑併用對 rivaroxaban 的影響
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（Cmax）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—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（Cmax）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人，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 和中度 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 Cmax 增加 1.4 倍，此增加落在 AUC 和 Cmax 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（Cmax）增加 1.3 倍。此增加落在 AUC 和 Cmax 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人，輕度腎功能不全病人併用 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 Cmax 增加 1.6 倍。另對中度腎功能不全病人併用 erythromycin，導致平均 rivaroxaban 穩定狀態曲線下面積（AUC）增加 2.0 倍和 Cmax 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（Cmax）增加 1.3 倍。此增加落在 AUC 和 Cmax 的正常變化性範圍之內，因此認定與臨床表現無關。
與 CYP3A4 和 P-gp 誘發劑併用對 rivaroxaban 的影響
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。
服用每日兩次 Xarelto 2.5 毫克的 CAD 或 PAD 病人，併用強效 CYP3A4 誘發劑時須謹慎使用。

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 Xarelto 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 Rivaroxaban15 mg 有藥物動力學交互作用，但在病人子群中觀察到相關的出血時間增加。不過此與出血試驗、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」）
Xarelto 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」）
Xarelto 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
病人從 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「用法及用量」）。
如果想要測試 warfarin 在轉換期的藥效影響，可在 rivaroxaban 血中濃度的 Ctrough（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，因有報告顯示其有作用於血小板，故與 SSRIs 或 SNRIs 併用時，有可能使病人之出血風險增加。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 2.5 毫克可空腹投予或與食物併服（請參閱「藥物動力學特性」）。

其他可能的併用治療
Rivaroxaban 和 midazolam（CYP3A4 的受質）、digoxin（P- 醣蛋白的受質）、atrovastatin（CYP3A4 和 P-gp 的受質）、氫雌子幫浦抑制劑 omeprazole、H2 受體拮抗劑 ranitidine、制酸劑 Maalox® 氫氧化鋁 / 氫氧化鎂、naproxen、clopidogrel 或 enoxaparin 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血參數試驗（PT、aPTT、Hep Test®）受到影響（請參閱「藥效藥理特性」）。

8 副作用 / 不良反應

8.1 臨床重要副作用 / 不良反應

安全性數據摘要
Rivaroxaban 的安全性已在 13 項第 III 期橢紐試驗中進行了評估，共有 69,608 名成年病人在 19 項第 III 期研究中，接受了 rivaroxaban 治療，如下表所列：

Xarelto 第 III 期試驗的病人人數、每天總劑量和最長治療期間

適應症	病人人數 *	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人，以預防靜脈血栓栓塞 (VTE)	6,097	10 mg	39 天
預防有醫療疾病的病人出現靜脈血栓栓塞	3,997	10 mg	39 天
治療 DVT、PE 和預防再發性 DVT、PE	6,790	第 1 – 21 天：30 mg 第 22 天以後：20 mg 治療至少六的月後： 10 mg 或 20 mg	21 個月
使用於非瓣膜性心房顫動病人，以預防中風和全身性栓塞	7,750	20 mg	41 個月
使用於 ACS 後之病人，以預防動脈粥樣硬化血栓事件	10,225	分別以 5 mg 或 10 mg 併用 ASA 或 ASA 加上 clopidogrel 或 ticlopidine	31 個月
使用於 CAD/PAD 病人，以預防動脈粥樣硬化血栓事件	18,244	5 mg 併用 100 mg ASA	47 個月
	3,256**	或 10 mg 單獨使用	42 個月

* 服用至少一個劑量 rivaroxaban 的病人
** 來自 VOYAGER PAD 試驗

接受 rivaroxaban 治療的病人，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）。最常發生的出血是鼻出血 (4.5%) 及胃腸道出血 (3.8%)。

已完成之第 III 期試驗中，接受 Xarelto 治療病人的出血 * 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人，以預防靜脈血栓栓塞 (VTE)	6.8% 的病人	5.9% 的病人
預防有醫療疾病的病人出現靜脈血栓栓塞	12.6% 的病人	2.1% 的病人
治療 DVT、PE 和預防再發性 DVT、PE	23% 的病人	1.6% 的病人
使用於非瓣膜性心房顫動病人，以預防中風和全身性栓塞	28/ 每 100 病人年	2.5/ 每 100 病人年
使用於 ACS 後之病人，以預防動脈粥樣硬化事件	22/ 每 100 病人年	1.4/ 每 100 病人年
使用於 CAD/PAD 病人，以預防動脈粥樣硬化事件	6.7/ 每 100 病人年	0.15/ 每 100 病人年 **
	8.38/ 每 100 病人年 #	0.74/ 每 100 病人年 ***#

* 所有 rivaroxaban 試驗中，所有的出血事件均會被收集、報告和裁定
** 在 COMPASS 試驗中，貧血發生率較低，因為採用了選擇性不良事件收集方法。
*** 採用選擇性的不良事件收集方法。
\# 來自 VOYAGER PAD 試驗

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。在某些病人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。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人的狀況時，應考量到出血的可能性。

不良反應列表
在成人和兒童病人中，與 Xarelto 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：非常常見 (≥ 1/10)、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)、非常罕見 (< 1/10,000) 及未知 (無法由現有資料中估計)。

表一：第 III 期臨床試驗中成人病人，與在兒童病人的兩個第 II 期和一個第 III 期臨床試驗發生與治療有關的藥物不良反應

常見	不常見	罕見	非常罕見	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]、血小板減少			
免疫系統疾患				
	過敏反應、皮膚過敏、血管性水腫及過敏性水腫		過敏性反應包含過敏性休克	
神經系統疾患				
頭暈、頭痛	腦及顱內出血、昏厥			
眼部疾患				
眼出血（包括結膜出血）				
心臟疾患				
	心搏過速			
血管疾患				
低血壓、血腫				
呼吸道疾患				
鼻出血、咳血				
胃腸道疾患				
牙齦出血、胃腸道出血（包括直腸出血）、胃腸道與腹部疼痛、消化不良、噁心、便秘[A]、腹瀉、嘔吐[A]	口乾			
肝臟疾患				
轉胺酶增加	肝功能受損、膽紅素升高、血液鹼性磷酸酶升高[A]、γ- 谷氨酰轉移酶（GGT）升高[A]	黃膽、膽紅素結合增加（可能伴隨 ALT 升高）、膽汁淤積、肝炎（包括肝細胞損傷）		
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		史蒂芬 - 強生症候群 / 毒性表皮溶解症、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (DRESS syndrome)	
肌肉骨骼和結締組織疾患				
四肢疼痛[A]	關節血腫	肌肉出血		出血處發的腔室症候群
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（包括血液肌酐酸酐增加、血液尿素增加[A]				因出血導致灌流不足 (hypoperfusion)、繼發腎衰竭 / 急性腎衰竭
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]		
實驗室參數				
	乳酸脫氫酶 (LD) 升高[A]、脂肪 (lipase) 升高[A]、澱粉酶 (amylase) 升高[A]			
受傷、中毒和手術併發症				
術後出血（包括術後貧血和傷口出血）、挫傷、傷口分泌物[A]		血管性假性動脈瘤[C]		

[A] 在接受選擇性髖關節或膝關節置換術成人病人之預防 VTE 觀察到。
[B] 在 DVT, PE 治療及預防復發中觀察到，其在小於 55 歲婦女的發生率為非常常見。
[C] 在 ACS 後預防發生動脈粥狀硬化血栓形成事件中觀察到，其發生率為不常見（在經皮介入治療後）。
[*] 採用預先指定的不良事件收集方法。由於 ADR 發生率沒有增加，也沒有發現新的 ADR，本表中沒有包括 COMPASS 研究數據進行頻率計算。

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。

8.2 上市後經驗
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。

9 過量

已有極少數過量服用高達 1960 mg 劑量的報告。如果用藥過量，請仔細觀察病人是否有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。
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
服用本品的病人一旦發生出血，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（針對嚴重農出血）、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。
如果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：
- 凝血酶原複合物濃縮劑 (PCC)
- 活化的凝血酶原複合物濃縮劑 (APCC)
- 凝血因子 VIIa 重組製劑 (rF VIIa)
- andexanet alfa（一種特定 Xa 因子抑制劑之反轉劑）。
但是，目前在接受 Xarelto 治療的病人中使用此類產品，臨床經驗非常有限。
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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉
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。
藥效藥理特性
藥物療效分類：直接凝血因子 Xa 抑制劑
ATC code: B01AF01

10.2 藥效影響
在人類，有觀察到 Xa 因子活性是有劑量依賴性的抑制作用。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 值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人中，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。
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。

10.3 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 的器官特意毒性。
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。

11 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 (Cmax)。
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 Cmax 不會受食物影響。Xarelto 2.5mg 可與食物併服或不與食物併服 (請參閱「用法及用量」)。
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合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 Cmax) 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，Vss 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
年長病人的血漿濃度高於年輕病人，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「用法及用量」)。

性別
男性和女性病人之間的藥物動力學無臨床相關的差異 (請參閱「用法及用量」)。

體重
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 (請參閱「用法及用量」)。

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「用法及用量」)。

種族差異
高加索人、美籍非洲人、西班牙人、日本人或中國病人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「用法及用量」)。

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人者。
輕度肝功能不全 (分類為 Child-Pugh A 級) 的肝硬化病人，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) 的肝硬化病人，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。
與健康的自願者相比，中度肝功能不全病人凝血因子 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，中度肝功能不全病人對 rivaroxaban 較敏感，導致血中濃度和 PT 間有較陡的 PK/PD 關係。
目前沒有重度肝功能不全 (Child Pugh C) 病人的資料可供參考 (請參閱「用法及用量」及「禁忌」)。

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「用法及用量」及「警語及注意事項」)。
對應藥效影響的增加更為顯著 (請參閱「用法及用量」及「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。
病人 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。

12 臨床試驗資料

• 冠狀動脈疾病 (CAD) 或周邊動脈疾病 (PAD)：臨床療效和安全性
針對患有冠狀動脈疾病或症狀性周邊動脈疾病處於缺血性事件高風險的病人，第 3 期 COMPASS 試驗 (27,395 位病人，78.0% 為男性，22.0% 為女性) 證實了 Xarelto 在心血管事件死亡、心肌梗塞、中風複合性預防的療效及安全性。病人接受追蹤的時間中位數為 23 個月，而最長達 3.9 年。
不需持續以氫離子幫浦抑制劑治療的受試者，經過隨機分配以 pantoprazole 或安慰劑治療。然後將所有病人以 1:1:1 比例隨機分配接受每天二劑 rivaroxaban 2.5 mg/ 每天一劑 ASA 100 mg、每天二劑 rivaroxaban 5 mg、或每天僅一劑 ASA 100 mg，以及外觀相配的安慰劑。
患有多支冠狀動脈疾病及 / 或曾發生心肌梗塞的 CAD 病人，對於 < 65 歲的病人，需要包含至少 2 個血管床的動脈粥狀硬化或至少 2 個其他心血管風險因子。
曾接受過諸如繞道手術或經皮穿刺腔內血管成形術、或因為動脈血管疾病或踝 / 肱血壓指數 <0.90 的間歇性跛行而進行肢體或足部截肢、及 / 或嚴重周邊動脈狹窄、或曾進行頸動脈血流重建、或無症狀的頸動脈狹窄 ≥ 50% 的 PAD 病人。
排除條件包括需要以雙重抗血小板劑或其他非 ASA 抗血小板劑或口服抗凝血劑治療，而且病人有高出血風險、心衰竭伴隨射出分率 < 30% 或紐約心臟協會第 3 或 4 級心臟衰竭的病人、過去一個月內曾發生任何缺血性、非腔隙性中風、或曾發生過出血性或腔隙性中風的病史。
每天二劑 Xarelto 2.5 mg 與每天一劑 ASA 100 mg 合併使用在降低心血管事件死亡、心肌梗塞、中風的主要複合性事件優於 ASA 100 mg (參閱表 2 及圖 1)。
相較於以 ASA 100 mg 治療的病人，以每天二劑 Xarelto 2.5 mg 與每天一劑 ASA 100 mg 合併治療病人的主要安全性結果 (經 ISTH 標準調整後的重大出血事件) 有顯著增加 (參閱表 3)。
在主要療效結果中，有觀察到每天二劑 Xarelto 2.5 mg 與每天一劑 ASA 100 mg 合併使用的效益與每天一劑 ASA 100 mg 相較後，在 ≥75 歲的病人的危險比 (HR) 為 0.89 (95% CI 0.7 - 1.1)(發生率：6.3% 相較於 7.0%)，在 < 75 歲病人的危險比則為 0.70 (95% CI 0.6 - 0.8)(3.6% 相較於 5.0%)。在修正後 ISTH 重大出血事件方面，觀察所得風險增加於 ≥75 歲病人為 HR = 2.12 (95% CI 1.5 - 3.0) (5.2% 相較於 2.5%)，在 <75 歲病人的 HR 則為 1.53 (95% CI 1.2 - 1.9) (2.6% 相較於 1.7%)。

表二：第 3 期 COMPASS 試驗的療效結果

試驗族群	患有 CAD/PAD 的病人[a]					
治療劑量	Xarelto 2.5mg 每日兩次併用 ASA 100mg 每日一次 N=9152		每天一次 ASA 100 mg N = 9126			
	發生事件的病人數	KM %	發生事件的病人數	KM %	HR(危險比) (95% CI)	P 值[b]
中風、心肌梗塞、或心血管事件死亡	379 (4.1%)	5.20%	496 (5.4%)	7.17%	0.76 (0.66;0.86)	p=0.00004*
- 中風	83 (0.9%)	1.17%	142 (1.6%)	2.23%	0.58 (0.44;0.76)	p=0.00006
- MI	178 (1.9%)	2.46%	205 (2.2%)	2.94%	0.86 (0.70;1.05)	p=0.14458
- CV 死亡	160 (1.7%)	2.19%	203 (2.2%)	2.88%	0.78 (0.64;0.96)	p=0.02053
所有死因死亡	313 (3.4%)	4.50%	378 (4.1%)	5.57%	0.82 (0.71;0.96)	
急性肢體缺血	22 (0.2%)	0.27%	40 (0.4%)	0.60%	0.55 (0.32;0.92)	

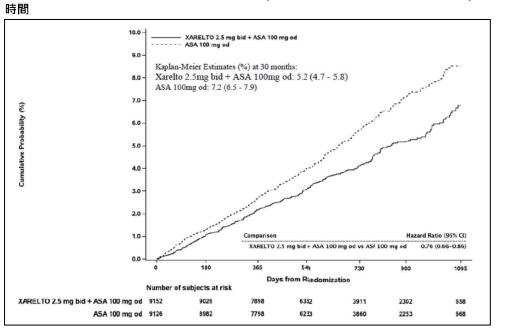
[a] 意向治療分析組，主要分析
[b] 相較於 ASA 100 mg；對數等級之 p 值
[*] 主要療效結果的降低稱有統計上優越性。
bid：每天二劑；CI：信賴區間；KM %：在 900 天後計算所得的累計發生率風險的 Kaplan-Meier 估計值；CV；心血管的；MI：心肌梗塞；od：每天一劑

表三：第三期臨床試驗 COMPASS 之安全性結果

試驗人群	患有 CAD 或 PAD 的病人[a]		
治療劑量	Xarelto 2.5mg 每日兩次併用 ASA 100mg 每日一次 N=9152 n (Cum. risk %)[b]	ASA 100mg 每日一次 N=9126 n (Cum.risk %)[b]	Hazard Ratio (95 % CI) p-value[b]
ISTH 標準調整後的重大出血事件	288 (3.9%)	170 (2.5%)	1.70 (1.40;2.05) p < 0.00001
- 致命的出血事件	15 (0.2%)	10 (0.2%)	1.49 (0.67;3.33) p = 0.32164
- 於關鍵器官發生的症狀性出血（非致命性）	63 (0.9%)	49 (0.7%)	1.28 (0.88;1.86) p = 0.19679
- 需再次手術的手術部位出血（非致死性，而不是關鍵器官）	10 (0.1%)	8 (0.1%)	1.24 (0.49;3.14) p = 0.65119
- 導致住院出血（非致命性，不在關鍵器官，不需要再次手術）	208 (2.9%)	109 (1.6%)	1.91 (1.51;2.41) p < 0.00001
- 非當日出院	172 (2.3%)	90 (1.3%)	1.91 (1.48;2.46) p < 0.00001
- 當日出院	36 (0.5%)	21 (0.3%)	1.70 (0.99;2.92) p = 0.04983
重大的胃腸道出血	140 (2.0%)	65 (1.1%)	2.15 (1.60;2.89) p < 0.00001
重大的顱內出血	28 (0.4%)	24 (0.3%)	1.16 (0.67;2.00) p = 0.59858

[a] 意向治療分析組，主要分析
[b] 相較於 ASA 100 mg；對數等級之 p 值
bid：每天二劑；CI：信賴區間；累計風險：在 30 個月時的累計發生率風險 (Kaplan-Meier 估計值)；ISTH: 國際血栓暨止血學會；od：每天一劑

圖一：在 COMPASS 中首次出現主要療效結果 (中風、心肌梗塞、心血管相關死亡) 的時間



bid: 每日兩次；od: 每日一次；CI: 信賴區間

13 包裝及儲存

13.1 包裝
鋁箔盒裝。

13.2 效期
36 個月

13.3 儲存條件
儲存溫度不可超過 30°C。

版本：Xarelto film-coated tablets 2.5mg / CCDS16/ TW02 / 2020Dec

製造廠
製造廠：Bayer AG
廠　址：Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

藥　商
藥　商：台灣拜耳股份有限公司
地　址：台北市信義路五段 7 號 53 樓
電　話：(02) 81011000
網　址：www.bayer.com.tw