



泽昕®

核准日期： 2019 年 01 月 09 日

修改日期： 2020 年 09 月 14 日

2022 年 09 月 20 日

## 阿哌沙班片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：阿哌沙班片

英文名称：Apixaban Tablets

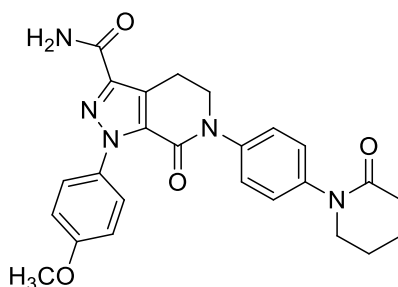
汉语拼音：Apaishaban Pian

### 【成份】

本品主要成份为阿哌沙班。

化学名称：1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑[3,4-*c*]-吡啶-3-甲酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

分子量：459.50

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

用于髋关节或膝关节择期置换术的成年患者，预防静脉血栓栓塞事件（VTE）。

### 【规格】

2.5mg

### 【用法用量】

本品推荐剂量为每次 2.5mg，每日两次口服，以水送服，不受进餐影响。首次服药时间应在手术后 12~24 小时之间。在这个时间窗里决定服药具体时间点时，医生需同时考虑早期抗凝预防 VTE 的潜在益处和手术后出血的风险。

对于接受髋关节置换术的患者：推荐疗程为 32 到 38 天。

对于接受膝关节置换术的患者：推荐疗程为 10 到 14 天。

如果发生一次漏服，患者应立即服用本品，随后继续每日服药两次。由注射用抗凝药转换为本品治疗时，可从下次给药时间点开始（反之亦然）（参见【药物相互作用】）。

如果患者不能吞下整片的药片，可以把本品压碎后悬于水或 5%葡萄糖溶液、或苹果汁、或与苹果酱混合及时口服。或者把本品压碎，混悬于 60 毫升的水或 5%葡萄糖溶液中，及时通过鼻饲胃管给药（参见【药

代动力学】)。压碎的本品在水、5%葡萄糖溶液、苹果汁和苹果酱中在 4 小时内稳定。

### 【不良反应】

在一项 II 期临床试验和三项 III 期临床试验中评价了阿哌沙班的安全性，这些试验中共有 5924 例接受下肢骨科大手术（择期髋关节置换术或膝关节置换术）的患者，服用阿哌沙班 2.5mg，每日两次，最长接受 38 天的治疗。

接受每日两次阿哌沙班 2.5mg 治疗的患者中，共计有 11% 发生了不良反应。与其它抗凝药物一样，当存在相关的危险因素，如易导致出血的器官损伤时，阿哌沙班治疗过程中可能出现出血。常见的不良反应包括贫血，出血，挫伤及恶心。应结合手术背景对不良反应作出解释。

在下面的表 1 中，按照系统器官分类（MedDRA）和发生频率列出了上述 II 期、III 期临床试验中的不良反应。

**表 1 择期髋关节或膝关节置换术患者治疗过程中出现的不良反应**

	常见 (≥1/100to<1/10)	少见 (≥1/1,000to<1/100)	罕见 (≥1/10,000to<1/1,000)
血液与淋巴系统异常	贫血 (包括术后贫血和出血性贫血，以及相应的实验室参数)	血小板减少症 (包括血小板计数减少)	
免疫系统异常			过敏反应
眼部异常			眼出血 (包括结膜出血)
血管性异常	出血 (包括血肿，阴道及尿道出血)	低血压 (包括术后低血压)	
呼吸系统，胸腔及纵膈异常		鼻衄	咯血
胃肠道异常	恶心	胃肠道出血 (包括呕血及黑便)，便血	直肠出血，牙龈出血
肝胆异常		丙氨酸转氨酶升高及丙氨酸转氨酶水平异常，天冬氨酸转氨酶升高，γ-谷氨酰转肽酶升高，肝功能检查异常，血碱性磷酸酶水平升高，血胆红素水平升高	
骨骼肌肉及结缔组织异常			肌肉出血
肾脏及泌尿系统异常		血尿 (包括相应的实验室参数异常)	
外伤，中毒及手术并发症	挫伤	术后出血 (包括术后血肿，伤口出血，血管穿刺部位血肿及导管部位出血)，伤口分泌物，切开部位出血 (包括切开部位血肿)，手术出血	

与其它抗凝药物一样，阿哌沙班可能会引起一些组织或器官隐性或显性出血风险升高，从而可能导致出血后贫血。由于出血部位、程度或范围不同，出血的体征、症状和严重程度将有所差异 (参见【注意事

项】及【临床试验】)。

### 【禁忌】

对活性成份或片剂中任何辅料过敏。

有临床明显活动性出血。

伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病（参见【药代动力学】）。

### 【注意事项】

#### 出血风险

与其它抗凝药物一样，对服用阿哌沙班的患者，要严密监测出血征象。阿哌沙班应慎用于伴有以下出血风险的患者：先天性或获得性出血性疾病；活动期胃肠道溃疡疾病；细菌性心内膜炎；血小板减少症；血小板功能异常；有出血性卒中病史；未控制的重度高血压；近期接受脑、脊柱或眼科手术。如果发生严重出血，应停用阿哌沙班（参见【药物过量】）。

#### 暂时停药

在有活动性出血、择期手术或有创性操作时，停用抗凝药（包括阿哌沙班）可使患者的血栓形成风险增加。如果出于任何原因必须暂时停用阿哌沙班抗凝时，应尽快重新开始阿哌沙班治疗。

#### 肾损害

轻度或中度肾损害患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。

在重度肾损害（肌酐清除率为 15-29 ml/min）患者中的有限临床数据表明，该患者人群的阿哌沙班血浆浓度升高，由于可能增加出血风险，阿哌沙班单独或联合乙酰水杨酸用于这些患者时应谨慎。（参见【药代动力学】）。

由于尚无肌酐清除率 $<15\text{ml/min}$ 的患者或透析患者的临床资料，因此不推荐这些患者服用阿哌沙班（参见【药代动力学】）。

#### 老年患者（大于 65 岁）

阿哌沙班与乙酰水杨酸联合用于老年患者（大于 65 岁）的临床经验有限。因可能增加出血风险，老年患者联合服用这两种药物应谨慎。

#### 肝损害

阿哌沙班禁用于伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者（参见【禁忌】）。

不推荐重度肝损害的患者服用阿哌沙班（参见【药代动力学】）。

#### 轻度肝损害患者不需要调整剂量

由于中度肝损害患者可能存在内源性凝血异常，而且阿哌沙班在此类患者中的临床经验有限，所以不能为中度肝损害患者提供给药建议。

由于肝酶升高  $\text{ALT/AST} > 2 \times \text{ULN}$  或总胆红素升高  $\geq 1.5 \times \text{ULN}$  的患者未入选临床试验，因此，阿哌沙班用于这些人群时应谨慎（参见【药代动力学】）。术前应常规检测 ALT。

#### 与细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 及 P-糖蛋白 (P-gp) 双强效抑制剂的相互作用：

服用 CYP3A4 及 P-gp 双强效抑制剂进行全身性治疗的患者不推荐服用阿哌沙班；此类抑制剂包括吡咯类抗真菌药（如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑及泊沙康唑）和 HIV 蛋白酶抑制剂（如利托那韦）。这些药物可以使阿哌沙班的平均 AUC 提高 2 倍（参见【药物相互作用】），若同时存在造成阿哌沙班暴露量增加的其他因素（如重度肾损害），则阿哌沙班的平均 AUC 会有更大幅度的升高。

#### 与 CYP3A4 及 P-gp 双强效诱导剂的相互作用：

阿哌沙班与 CYP3A4 及 P-gp 双强效诱导剂（如利福平、苯妥英、苯巴比妥或圣约翰草）合用时，可使阿哌沙班的平均暴露量降低约 50%。当与 CYP3A4 和 P-gp 双强效诱导剂合用时，应谨慎（参见【药物相互作用】）。

#### 与其它影响止血药物的相互作用：

阿哌沙班与抗血小板药物合用增加出血风险。当患者同时服用非甾体类抗炎药 (NSAIDs)，包括乙酰

水杨酸时，应特别慎重。手术后，不推荐阿哌沙班与其他血小板聚集抑制剂或其他抗血栓药物联合用药（参见【药物相互作用】）。

#### **脊髓/硬膜外麻醉或穿刺：**

对于接受抗血栓药预防血栓形成的患者，在采用脊髓/硬膜外麻醉或穿刺时，有发生硬膜外或脊髓血肿并发症的风险，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的药物，可能使上述事件的风险增加。取出硬膜外或鞘内留置导管至少 5 小时后才能服用首剂阿哌沙班。创伤或重复硬膜外或脊髓穿刺也可能使上述风险增加。应对患者进行频繁监测，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，肠道或膀胱功能障碍)。如果观察到神经功能损伤，必须立即进行诊断和治疗。对于已接受抗凝治疗的患者或为了预防血栓准备接受抗凝治疗的患者，在进行脊髓/硬膜外麻醉或穿刺之前，医师应衡量潜在的获益和风险。

尚无鞘内或硬膜外留置导管同时服用阿哌沙班的临床经验。如果有需要，根据 PK 数据，阿哌沙班末次服药与拔除导管之间应间隔 20~30 小时（即 2 个半衰期），拔除导管前至少应停药 1 次。导管拔除后至少 5 小时才能服用阿哌沙班。与所有新型抗凝药相似，在采用脊髓/硬膜外麻醉的患者中服药经验有限，因此，采用脊髓/硬膜外麻醉的患者服用阿哌沙班时应极其谨慎。

#### **髋骨骨折手术：**

目前尚无临床试验评价接受髋骨骨折手术患者服用阿哌沙班的有效性和安全性，因此，不推荐这些患者服用阿哌沙班。

#### **实验室参数：**

基于阿哌沙班的作用机制，本品对凝血参数（如 PT、INR、APTT）的影响与预期一致。当使用预期的治疗剂量时，这些凝血参数的变化幅度很小，并有高度变异性（参见【药理毒理】）。

#### **辅料信息：**

本品中含有乳糖。有罕见的遗传性半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者，不应服用本品。

#### **对驾驶及机械操作能力的影响：**

阿哌沙班对驾驶及机械操作能力无影响或该影响可忽略。

**若内包装开封或破损，请勿使用。**

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **妊娠**

动物研究未发现阿哌沙班有直接或间接的生殖毒性，目前尚无妊娠期妇女应用阿哌沙班的资料，妊娠期间不推荐应用阿哌沙班。

#### **哺乳期妇女**

尚不清楚阿哌沙班或其代谢产物是否进入人乳。

现有的动物实验数据显示阿哌沙班能进入母乳。在大鼠乳汁中，发现乳汁-母体血浆药物浓度比很高（ $C_{max}$  约为 8，AUC 约为 30），可能是因为药物向乳汁中主动转运。对新生儿及婴儿的风险不能被排除。

必须决定究竟是停止母乳喂养还是停止/避免阿哌沙班治疗。

### **【儿童用药】**

目前尚无在 18 岁以下患者中使用阿哌沙班的安全性和有效性方面的数据。

### **【老年用药】**

无需调整剂量。

### **【药物相互作用】**

#### **CYP3A4 及 P-gp 抑制剂：**

当阿哌沙班与 CYP3A4 及 P-gp 双强效抑制剂酮康唑（400mg，每日一次）合用时，阿哌沙班的平均 AUC

升高 2 倍，平均  $C_{max}$  升高 1.6 倍。服用 CYP3A4 及 P-gp 双强效抑制剂进行全身性治疗的患者不推荐服用阿哌沙班，此类抑制剂包括吡咯类抗真菌药（如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑及泊沙康唑）和 HIV 蛋白酶抑制剂（如利托那韦）（参见【**注意事项**】）。

非 CYP3A4 和 P-gp 双强效抑制剂的活性物质（例如地尔硫卓，萘普生，克拉霉素，胺碘酮，维拉帕米，奎尼丁）预期增加阿哌沙班血浆浓度的程度较低。当阿哌沙班与非强效 CYP3A4 及/或 P-gp 抑制剂合用时，无需调整剂量。如地尔硫卓（360mg，每日一次），一种中度 CYP3A4 及弱 P-gp 抑制剂，可使阿哌沙班的平均 AUC 升高 1.4 倍，平均  $C_{max}$  升高 1.3 倍。萘普生（500mg，单次给药），一种 P-gp 抑制剂，但不抑制 CYP3A4，可使阿哌沙班的平均 AUC 升高 1.5 倍，平均  $C_{max}$  升高 1.6 倍。克拉霉素（500 mg，每天两次），P-gp 抑制剂和 CYP3A4 的强抑制剂，该药物可分别将平均阿哌沙班 AUC 增加 1.6 倍，使  $C_{max}$  增加 1.3 倍。

#### **CYP3A4 及 P-gp 诱导剂：**

阿哌沙班与 CYP3A4 及 P-gp 双强效诱导剂利福平合用时，可使阿哌沙班的平均 AUC 降低 54%，平均  $C_{max}$  降低 42%。阿哌沙班与其它 CYP3A4 及 P-gp 双强效诱导剂（如苯妥英、苯巴比妥或圣约翰草）合用时，也可能导致阿哌沙班的血药浓度降低。与上述药物合用时，无需调整剂量；但与一些 CYP3A4 及 P-gp 双强效诱导剂合用时，应谨慎（参见【**注意事项**】）。

#### **抗凝药**

在阿哌沙班（5mg，单次给药）与依诺肝素（40mg，单次给药）合用后，发现在抗 Xa 因子效应上有相加效应。

如果患者联合使用了其他任何抗凝药物，由于出血风险增加，应加以关注（参见【**注意事项**】）。

#### **血小板聚集抑制剂及非甾体类抗炎药：**

阿哌沙班与乙酰水杨酸（325mg，每日一次）合用时未观察到药代动力学或药效学的相互作用。

在 I 期试验中，阿哌沙班与氯吡格雷（75mg，每日一次）合用，或与氯吡格雷（75mg，每日一次）及乙酰水杨酸（162mg，每日一次）合用时，与仅用抗血小板药比较，未发现出血时间、血小板聚集及凝血参数（PT、INR、APTT）的相应增加。

萘普生（500mg）是一种 P-gp 抑制剂，可使阿哌沙班的平均 AUC 升高 1.5 倍， $C_{max}$  升高 1.6 倍，从而使阿哌沙班引起凝血参数出现相应的延长。阿哌沙班合用萘普生后，未发现萘普生对花生四烯酸诱导的血小板聚集的作用有变化，也未观察到有临床意义的出血时间延长。

尽管有上述数据支持，但个别患者在联合服用抗血小板药物和阿哌沙班时，可能出现更明显的药效反应。阿哌沙班与 NSAIDs（包括乙酰水杨酸）联合服用时应谨慎，因为这些药物一般可增加出血风险。在一项急性冠脉综合症患者的临床研究中，阿哌沙班、乙酰水杨酸和氯吡格雷三联治疗可明显增加出血风险。不推荐阿哌沙班与可导致严重出血的药物合用，诸如：普通肝素和肝素衍生物（包括低分子量肝素（LMWH））、抑制凝血因子 Xa 的低聚糖（如磺达肝癸钠）、凝血酶 II 直接抑制剂（如地西卢定）、溶栓药、GPIIb/IIIa 受体拮抗剂、噻吩吡啶（如氯吡格雷）、双嘧达莫、右旋糖酐、磺吡酮、维生素 K 拮抗剂和其它口服抗凝药。

#### **其它合并服药：**

阿哌沙班与阿替洛尔或法莫替丁合用时，未观察到有临床显著性的药代动力学或药效学相互作用。合用 10mg 阿哌沙班和 100mg 阿替洛尔时，未对阿哌沙班的药代动力学产生有临床意义的影响，与单独服用阿哌沙班比较，阿哌沙班的平均 AUC 及  $C_{max}$  分别降低了 15% 和 18%。合用 10mg 阿哌沙班和 40mg 法莫替丁后，对阿哌沙班的 AUC 或  $C_{max}$  无影响。

#### **阿哌沙班对其它药物的影响：**

体外实验发现，在浓度远超出患者中的血浆浓度峰值时，阿哌沙班不抑制 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 或 CYP3A4 活性（ $IC_{50} > 45\mu M$ ），对 CYP2C19 活性有微弱的抑制作用（ $IC_{50} > 20\mu M$ ）。阿哌沙班浓度高达  $20\mu M$  时，不诱导 CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4/5。因此，预期阿哌沙班不会改变以这些酶代谢的合并用药的代谢清除率。阿哌沙班不是一种显著的 P-gp 抑制剂。

如下文所述，在健康志愿者进行的试验中发现，阿哌沙班未对地高辛、萘普生或阿替洛尔的药代动力学产生有临床意义的影响。

**地高辛:** 同时服用阿哌沙班（20mg，每日一次）和 P-gp 底物地高辛（0.25mg，每日一次），对地高辛的 AUC 或 C<sub>max</sub> 无影响。因此，阿哌沙班不会抑制 P-gp 介导底物的转运。

**萘普生:** 同时单剂服用阿哌沙班（10mg）及一种常用的非甾体类抗炎药萘普生（500mg），对萘普生的 AUC 或 C<sub>max</sub> 无任何影响。

**阿替洛尔:** 同时单剂服用阿哌沙班（10mg）与一种常用的 β 受体阻滞剂阿替洛尔（100mg），未改变阿替洛尔药代动力学。

**【药物过量】**

尚无针对阿哌沙班的任何解毒剂。阿哌沙班过量可能导致出血风险升高。当出现出血并发症时，应立即停药，并查明出血原因。应考虑采取恰当的治疗措施，如外科手术止血、输入新鲜冰冻血浆等。

在一项对照临床试验中，健康志愿者口服高达 50mg 阿哌沙班 3 到 7 天（25mg，每日两次，服用 7 天或 50mg，每日一次，服用 3 天）[相当于人每日最大推荐剂量的 10 倍]，未出现有临床意义的不良反应。

一项用犬进行的临床前实验发现：阿哌沙班给药后 3 小时内口服活性炭可以降低阿哌沙班的暴露量；因此，在处理阿哌沙班过量时可以考虑使用活性炭。

如果采用上述治疗措施无法控制危及生命的出血，可以考虑使用凝血酶原浓缩复合物（PCCs）或重组 VIIa 因子。在健康受试者中，通过凝血酶生成试验证明，4 因子凝血酶原浓缩复合物（PCCs）可逆转阿哌沙班片的药效作用。但是，在服用阿哌沙班片的个体患者中，尚无临床经验证明使用 4 因子凝血酶原浓缩复合物产品是否能够逆转出血。尽管目前尚无将重组因子 VIIa 用于服用阿哌沙班患者的经验，可以考虑重组凝血因子 VIIa 重复给药，并根据出血改善情况调整剂量。

**【临床试验】**

阿哌沙班临床研究项目旨在证明接受择期髌或膝关节置换术的成年患者服用阿哌沙班预防静脉血栓栓塞的有效性及安全性。共有 8464 例患者随机分配到两个关键性双盲、国际多中心试验中，比较阿哌沙班 2.5mg 每日两次（4,236 例患者）和依诺肝素 40mg 每日一次（4,228 例患者）的治疗方案。其中有 1,262 例年龄在 75 岁及以上患者（阿哌沙班组 618 例），1,004 例低体重（≤60kg）患者（阿哌沙班组 499 例），1495 例 BMI 指数≥33 kg/m<sup>2</sup>（阿哌沙班组 743 例）患者及 415 例中度肾损害患者（阿哌沙班组 203 例）。

在 ADVANCE-3 试验中，共入组了 5,407 例接受择期髌关节置换术的患者，在 ADVANCE-2 试验中，共入组了 3,057 例接受择期膝关节置换术的患者。受试者口服阿哌沙班 2.5mg，每日两次；或皮下注射依诺肝素 40mg，每日一次。阿哌沙班首次给药时间在术后 12 到 24 小时时间，依诺肝素则在术前 9 到 15 小时开始给药。阿哌沙班及依诺肝素的给药时间在 ADVANCE-3 试验均为 32~38 天，在 ADVANCE-2 试验均为 10~14 天。

根据 ADVANCE-3 和 ADVANCE-2 研究人群中患者的病史（8,464 例患者），46% 患有高血压，10% 患有高脂血症，9% 患有糖尿病，8% 患有冠心病。

与依诺肝素比较，在接受择期髌关节置换术或膝关节置换术患者中，阿哌沙班显著减少主要终点—所有 VTE/全因死亡复合终点的发生率，以及重大的 VTE 终点事件—近端深静脉血栓（DVT）、非致死性肺栓塞（PE）及 VTE 相关死亡的复合终点的发生率，统计学上具有优效性（见表 2）。

**表 2：关键性 III 期试验的疗效指标结果**

试验	ADVANCE-3（髌）			ADVANCE-2（膝）		
	阿哌沙班	依诺肝素	p 值	阿哌沙班	依诺肝素	p 值
试验用药 剂量	2.5mg po bid	40 mg sc od		2.5mg po bid	40 mg sc od	
治疗时间	35 ± 3 天	35 ± 3 天		12 ± 2 天	12 ± 2 天	
总 VTE / 全因死亡						
事件 / 患者数	27/1949	74/1917	<0.0001	147/976	243/997	<0.0001
事件发生率	1.39%	3.86%		15.06%	24.37%	
相对风险	0.36			0.62		
95% CI	(0.22, 0.54)			(0.51, 0.74)		
重大的 VTE 终点事件						

事件 / 患者数 事件发生率	10/2199 0.45%	25/2195 1.14%	0.0107	13/1195 1.09%	26/1199 2.17%	0.0373
相对风险 95% CI	0.40 (0.15, 0.80)			0.50 (0.26, 0.97)		

服用阿哌沙班 2.5mg 每日两次的患者与依诺肝素 40 mg 每日一次相比，安全性终点—大出血事件、大出血和有临床意义的非大（CRNM）出血的复合终点及所有出血事件的发生率相当（见表 3）。所有的出血标准中均包括手术部位出血。

**表 3：关键性III期试验的出血结果\***

	ADVANCE-3（髌）		ADVANCE-2（膝）	
	阿哌沙班 2.5mg po bid 35 ± 3 天	依诺肝素 40 mg sc od 35 ± 3 天	阿哌沙班 2.5mg po bid 12 ± 2 天	依诺肝素 40 mg sc od 12 ± 2 天
总治疗者	n = 2673	n = 2659	n = 1501	n = 1508
<b>治疗期间<sup>1</sup></b>				
大出血	22 (0.8%)	18 (0.7%)	9 (0.6%)	14 (0.9%)
致死性	0	0	0	0
大出血+CRNM	129 (4.8%)	134 (5.0%)	53 (3.5%)	72 (4.8%)
所有出血	313 (11.7%)	334 (12.6%)	104 (6.9%)	126 (8.4%)
<b>术后治疗期间<sup>2</sup></b>				
大出血	9 (0.3%)	11 (0.4%)	4 (0.3%)	9 (0.6%)
致死性	0	0	0	0
大出血+CRNM	96 (3.6%)	115 (4.3%)	41 (2.7%)	56 (3.7%)
所有出血	261 (9.8%)	293 (11.0%)	89 (5.9%)	103 (6.8%)

\* 所有的出血标准中均包括手术部位出血。

<sup>1</sup> 包括依诺肝素首次给药后出现的事件（手术前）

<sup>2</sup> 包括阿哌沙班首次给药后出现的事件（手术后）

在 ADVANCE-2 试验中，中国 6 个研究中心共 180 名患者被随机分入双盲研究药物治疗（每治疗组各 90 名）。在 ADVANCE-3 试验中，中国 7 个研究中心共 245 名患者被随机分入双盲研究药物治疗（阿哌沙班组 121 名；依诺肝素组 124 名）。

中国受试者的阿哌沙班总体有效性特点与研究总体结果一致。在中国人亚组中，观察到的阿哌沙班 2.5mg BID 治疗组终点事件少于依诺肝素 40mg QD 治疗组（见表 4）。

**表 4：关键性III期试验的疗效（中国亚组结果）**

试验	ADVANCE-3（髌）		ADVANCE-2（膝）	
	阿哌沙班 2.5mg po bid 35 ± 3 天	依诺肝素 40 mg sc od 35 ± 3 天	阿哌沙班 2.5mg po bid 12 ± 2 天	依诺肝素 40 mg sc od 12 ± 2 天
总 VTE / 全因死亡				
事件 / 患者数 事件发生率	0/86 0%	4/77 5.19%	7/67 10.45%	17/73 23.29%
相对风险 95% CI	0 (0.00, 0.86)		0.45 (0.20, 0.99)	

重大 VTE 终点事件						
事件 / 患者数	0/94	0/88		1/78	4/82	
事件发生率	0%	0%		1.28%	4.88%	
相对风险	不可估计			0.26		
95% CI				(0.02, 1.71)		

中国受试者中，阿哌沙班的总体安全性特征与全球研究中的安全性特征一致。阿哌沙班在中国受试者中是安全的，并且耐受良好，整个试验过程中报告的出血事件很少（见表 5）。此外，中国受试者中的总体不良事件率更低，没有中国受试者死亡。

**表 5：关键性 III 期试验中国亚组出血安全性结果\***

	ADVANCE-3（髌）		ADVANCE-2（膝）	
	阿哌沙班 2.5mg po bid 35 ± 3 天	依诺肝素 40 mg sc od 35 ± 3 天	阿哌沙班 2.5mg po bid 12 ± 2 天	依诺肝素 40 mg sc od 12 ± 2 天
总治疗者	n = 117	n = 120	n = 86	n = 88
<b>治疗期间<sup>1</sup></b>				
大出血	0 (0.0%)	2 (1.67%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
致死性	0	0	0	0
大出血+CRNM	1(0.85%)	4 (3.33%)	0 (0.0%)	1(1.14%)
所有出血	4 (3.42%)	5 (4.17%)	1 (1.16%)	1 (1.14%)
<b>术后治疗期间<sup>2</sup></b>				
大出血	0 (0.3%)	1 (0.83%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
致死性	0	0	0	0
大出血+CRNM	0 (0.0%)	3 (2.5%)	0 (0.0%)	1(1.14%)
所有出血	3 (2.56%)	4 (3.33%)	1 (1.16%)	1 (1.14%)

\* 所有的出血标准中均包括手术部位出血。

<sup>1</sup> 包括依诺肝素首次给药后出现的事件（手术前）

<sup>2</sup> 包括阿哌沙班首次给药后出现的事件（手术后）

在择期髌和膝关节置换手术的患者中实施的 II 期和 III 期研究中，阿哌沙班组患者的出血、贫血和转氨酶异常（如丙氨酸氨基转移酶水平）等不良事件的总发生率在数字上少于依诺肝素组。

在膝关节置换手术研究中，意向治疗期间阿哌沙班组有 4 例发生 PE，依诺肝素组无 PE 发生，原因不明。中国亚组研究中，两组均无 PE 发生。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

阿哌沙班是一种强效、口服有效的可逆、直接、高选择性的 Xa 因子活性位点抑制剂，其抗血栓活性不依赖抗凝血酶 III。阿哌沙班可以抑制游离及与血栓结合的 Xa 因子，并抑制凝血酶原酶活性，阿哌沙班对血小板聚集无直接影响，但间接抑制凝血酶诱导的血小板聚集。通过对 Xa 因子的抑制，阿哌沙班抑制凝血酶的产生，并抑制血栓形成，在动物模型中进行的临床前试验结果显示，阿哌沙班在不影响止血功能的剂量水平下，具有抗栓作用，可预防动脉及静脉血栓。

#### 药效学

阿哌沙班的药效作用是其作用机理（抑制 Xa 因子）的体现。由于阿哌沙班抑制了 Xa 因子，所以可延长凝血试验的参数，如凝血酶原时间（PT），INR，及活化部分凝血活酶时间（aPTT）。在预期治疗剂量时，这些凝血参数的变化幅度很小，且变异大，不建议用这些参数来评价阿哌沙班的药效作用。



在利用多种市售的抗 Xa 因子试剂盒体外研究中，可见阿哌沙班降低 Xa 因子的酶活性，也提示了其抗 Xa 因子活性；但不同试剂盒间研究结果不同。仅 Rotachrom 肝素发色分析法有临床试验数据，结果发现阿哌沙班的抗 Xa 因子活性与其血浆浓度存在密切直接的线性相关关系，当血浆浓度达到高峰时，抗 Xa 因子活性达到最大值。在一个很高的剂量范围内，阿哌沙班的浓度与其抗 Xa 因子活性都呈线性关系，Rotachrom 测试的精确度达到临床实验室的要求。服用阿哌沙班后，其剂量及浓度变化引起的抗 Xa 因子活性的变化较凝血参数变化更显著，变异更小。

服用阿哌沙班 2.5mg 每日两次后，预测其抗 Xa 因子活性的稳态波峰与波谷数值分别为 1.3IU/ml（第 5/第 95 百分位数为 0.67-2.4IU/ml）及 0.84IU/ml（第 5/第 95 百分位数为 0.37-1.8IU/ml），即在给药间隔内抗 Xa 因子活性的波峰/谷比值小于 1.6 倍。

虽然服用阿哌沙班时，不需要对暴露量进行常规监测，但在需要了解阿哌沙班的暴露量来帮助临床决策的特殊情况下，如药物过量和急诊手术时，Rotachrom®抗 Xa 因子分析可能有用。

### 毒理研究

遗传毒性：

阿哌沙班 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠生育力及早期胚胎发育毒性试验结果显示，阿哌沙班给药剂量达 600mg/kg，未见对母体生育力的明显影响，未见对子代生长发育的明显影响。所有给药组（50、200 和 600mg/kg/日）均可见亲代大鼠凝血参数 PT 和 aPTT 值延长 1.2-1.6 倍。

妊娠大鼠和妊娠兔分别经口给予阿哌沙班达 3000mg/kg/天和 1500mg/kg/天，未见药物相关的子代生长发育的明显异常。

大鼠围产期生殖毒性试验结果显示，对母体生殖功能影响的无明显毒性反应剂量（NOAEL）为 1000mg/kg/天，对子代生长发育影响的 NOAEL 为 25mg/kg/天。≥200mg/kg/天组可见子代交配及生育力指数降低，其母鼠 AUC≥人体推荐剂量（RHD）AUC 的 14 倍，临床相关性不确定。

致癌性：

小鼠和大鼠经口给予阿哌沙班 104 周致癌性试验，雄性和雌性小鼠给药剂量分别达 1500mg/kg/天和 3000mg/kg/天，未见与给药相关的肿瘤发生率增加。大鼠经口给予阿哌沙班剂量达 600mg/kg/天，未见与药物相关的肿瘤发生率增加。

### 【药代动力学】

吸收

在 10mg 剂量范围内，阿哌沙班的绝对生物利用度约为 50%。阿哌沙班吸收迅速，服用后 3~4 小时达到最大浓度（C<sub>max</sub>）。进食对阿哌沙班 10mg 的 AUC 或 C<sub>max</sub> 无影响。阿哌沙班可以在进餐时或非进餐时服用。

在 10mg 剂量范围内，阿哌沙班呈线性药代动力学特征，具有剂量依赖性。当阿哌沙班剂量≥25mg 时，显示为溶出限制性吸收，生物利用度下降。阿哌沙班的暴露参数表现为低至中度变异，其个体内变异系数（CV）约为 20%，个体间约为 30%。

通过将 2 片 5mg 阿哌沙班片压碎后混悬于 30 mL 水中的方式来口服阿哌沙班 10 mg。压碎后服用的阿哌沙班暴露量和口服 2 整片 5 mg 片剂的暴露量是可比较的。通过将 2 片 5mg 片剂压碎后与 30 g 苹果酱混合的方式，口服 10 mg 阿哌沙班，与服用 2 片完整片剂相比，C<sub>max</sub> 和 AUC 分别降低了 21%和 16%。暴露量的减少不认为有临床相关性。

一片压碎混悬于 60 mL5%葡萄糖溶液中的 5mg 阿哌沙班经鼻饲胃管给药，这种方式的阿哌沙班暴露量与其他健康受试者接受单剂量口服 5 mg 阿哌沙班片剂的临床试验中的暴露量相似。

基于阿哌沙班可预测的，成比例的剂量药代动力学资料，生物利用度的研究结果适用于低剂量的阿哌沙班。

分布

在人体内，与血浆蛋白结合率约为 87%。分布容积 (V<sub>ss</sub>)约为 21 升。

### 代谢

阿哌沙班生物转化的主要位点是 3-哌啶酮基的 o-脱甲基或羟基化。阿哌沙班主要通过 CYP3A4/5 代谢，很少部分通过 CYP1A2,2C8,2C9,2C19 及 2J2 代谢。原型阿哌沙班是人血浆中的主要药物相关成分，未发现具有活性的循环代谢产物。阿哌沙班是转运蛋白 P-gp 及乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)的底物。

### 排泄

阿哌沙班可通过多种途径清除。人体给予阿哌沙班后，约 25%以代谢产物形式出现，绝大多数在粪便检出。肾脏的排泄量约占总清除率的 27%。此外，临床试验还发现额外的胆汁排泄，非临床试验发现额外的直接肠道排泄。

阿哌沙班的总清除率约为 3.3 L/h,半衰期约为 12 小时。

### 特殊人群：

#### 肾损害

肾损害对阿哌沙班的最大血浆浓度无影响。阿哌沙班暴露量随肾功能（以肌酐清除率评估）的下降而增加。与肌酐清除率正常者相比，肾轻度损害(肌酐清除率 51-80ml/min)、中度损害(肌酐清除率 30-50 ml/min)及重度损害(肌酐清除率 15-29ml/min)患者的阿哌沙班血浆浓度曲线下面积(AUC)分别升高 16%,29%及 44%。肾损害对阿哌沙班血浆浓度与抗 FXa 活性的关系无明显影响。

#### 肝损害

在一项比较轻度肝损害(Child Pugh A 级，其中评分 5 分 6 例，评分 6 分 2 例)和中度肝损害患者(Child Pugh B 级，其中评分 7 分 6 例，评分 8 分 2 例)和健康受试者(16 例)的研究中，单次给予阿哌沙班 5mg 后，肝损害患者阿哌沙班的药代动力学及药效学无变化。轻度或中度肝损害患者抗 FXa 活性及 INR 的变化与健康受试者相当。

#### 老年患者

老年患者（大于 65 岁）的血浆浓度比年轻患者高，平均 AUC 大约升高 32%。

#### 性别

女性的阿哌沙班暴露量约比男性高 18%。无需调整剂量。

#### 人种及种族

I 期临床试验的结果显示，在白种/高加索人、亚洲人和黑人/非洲裔美国人之间，阿哌沙班的药代动力学无明显差异。对接受择期髌或膝关节置换术后服用阿哌沙班的患者进行群体药代动力学分析，结果与上述 I 期试验结论一致。

#### 体重

与体重在 65kg~85kg 的患者相比，体重>120kg 者阿哌沙班暴露量约降低 30%,体重<50kg 者，暴露量升高约 30%。无需调整剂量。

#### 药代动力学/药效学关系

已对阿哌沙班血药浓度与几个药效学终点（抗 Xa 因子活性、INR、PT、aPTT）之间的药代动力学/药效学 (PK/PD) 关系进行了评价，阿哌沙班的给药剂量范围为 0.5mg~50mg。阿哌沙班浓度与 Xa 因子活性之间的关系最符合线性模型。接受择期髌或膝关节置换术的患者中的 PK/PD 关系，与健康受试者中结果一致。

#### 【贮藏】

密封，在 30℃ 以下保存。

#### 【包装】

铝塑包装，10 片/板×1 板/盒；14 片/板×1 板/盒；14 片/板×2 板/盒。

#### 【有效期】

24 个月。

**【执行标准】**

YBH00022019

**【批准文号】**

国药准字 H20193003

**【药品上市许可持有人】**

名称：常州恒邦药业有限公司

地址：常州市新北区辽河路 1028 号

**【生产企业 1】**

名称：常州恒邦药业有限公司

地址：常州市新北区辽河路 1028 号

邮政编码：213000

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

**【生产企业 2】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区庐山路 8 号

邮政编码：222047

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网 址：<http://www.hansoh.cn>

601302B03