

泽畅®

核准日期：2021年01月30日

修改日期：2022年07月01日

2024年09月24日

达比加群酯胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：(A) 提前停用达比加群酯会增加血栓形成事件的风险

(B) 脊椎/硬膜外血肿

(A) 提前停用达比加群酯会增加血栓形成事件的风险：提前停用包括达比加群酯在内的任何口服抗凝血药均会增加血栓形成事件的风险。为降低该风险，如果由于病理性出血或者完成一个治疗疗程之外的原因而停用达比加群酯，则应考虑使用另一种抗凝血药。

(B) 脊椎/硬膜外血肿：接受椎管内麻醉或行脊椎穿刺的达比加群酯治疗患者可能会出现硬膜外或脊椎血肿。这些血肿可能会导致长期或者永久性瘫痪。应频繁监测患者的神经功能损害体征和症状，如果观察到上述体征和症状，则立即给予治疗。对于接受或者需要接受抗凝血治疗的患者，在进行椎管内干预之前应考虑其获益和风险。

【药品名称】

通用名称：达比加群酯胶囊

英文名称：Dabigatran Etexilate Capsules

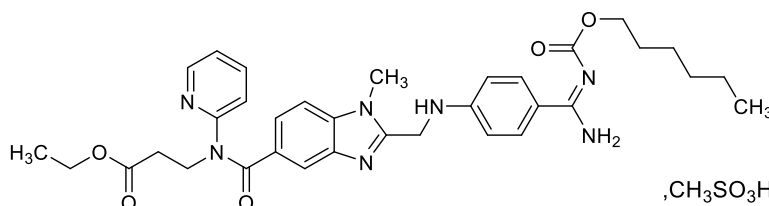
汉语拼音：Dabijiaqunzhi Jiaonang

【成份】

本品主要成份为甲磺酸达比加群酯。

化学名称： β -丙氨酸, *N*-[[2-[[[4-[[[(己氧基) 羰基] 氨基] 亚氨基甲基] 苯基] 氨基] 甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基] 羰基]-*N*-2-吡啶-, 乙酯, 甲磺酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$

分子量：723.86 (甲磺酸盐)

627.75（游离物）

【性状】

本品为胶囊剂，内容物为淡黄色颗粒。

【适应症】

预防存在以下一个或多个危险因素成人非瓣膜性房颤患者(NVAF)的卒中和体循环栓塞（SEE）：

- 先前曾有卒中、短暂性脑缺血发作或体循环栓塞
- 左心室射血分数<40%
- 伴有症状的心力衰竭，纽约心脏病协会（NYHA）心功能分级≥2级
- 年龄 ≥ 75岁
- 年龄 ≥ 65岁，且伴有以下任一疾病：糖尿病、冠心病或高血压

治疗急性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及预防相关死亡。

预防复发性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及相关死亡。

【规格】

（1）110mg（以达比加群酯计），（2）150mg（以达比加群酯计）

【用法用量】

口服，应用水整粒吞服，餐时或餐后服用均可。如果出现胃肠道症状，建议随餐服用本品和/或服用质子泵抑制剂，例如泮托拉唑。请勿打开胶囊。

预防存在一个或多个危险因素的成人非瓣膜性房颤患者（NVAF）的卒中和SEE（SPAF）：

成人的推荐剂量为每日口服 300mg，即每次 150mg 的胶囊，每日两次。应维持长期的治疗。

治疗急性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及预防相关死亡：

成人的推荐剂量为每日口服 300 mg，即每次 150mg 的胶囊，每日两次。应在接受至少 5 天的肠外抗凝剂治疗后开始。

预防复发性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及相关死亡：

成人的推荐剂量为每日口服300 mg，即每次150mg的胶囊，每日两次。

治疗急性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）、预防相关死亡、预防复发性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及相关死亡：治疗持续时间应在仔细评估治疗获益与出血风险后根据个体情况确定。基于短暂性风险因素

(例如最近手术、创伤、制动)应进行短期治疗(至少3个月),基于永久性风险因素或特发性DVT或PE应进行长期治疗。

SPAF, DVT/PE 患者的剂量调整:

对于下列患者,本品的推荐剂量为每日口服220 mg,即每次一粒110 mg的胶囊,每日两次:

- 80岁及以上年龄的患者
- 同时接受维拉帕米治疗的患者

对于下列患者群体,应基于患者血栓栓塞风险和出血风险的个体评估,选择本品每日300 mg或220 mg的剂量:

- 年龄在75~80岁之间的患者
- 中度肾功能受损的患者
- 胃炎、食管炎或胃食管反流的患者
- 其他出血风险增加的患者

对于DVT/PE,本品推荐剂量为每日口服220 mg,即每次一粒110 mg的胶囊,每日两次,该剂量基于药代动力学和药效学分析,并未在临床环境中进行研究。

详见下文。

老年人 (SPAF, DVT/PE)

对于年龄为75~80岁之间的患者应采用每日300 mg的剂量,即每次150 mg的胶囊,每日两次。当血栓栓塞风险较低而出血风险较高时,可考虑每日220 mg的剂量,即每次一粒110 mg的胶囊,每日两次,由医生酌情自行决定。

对于年龄为80岁及以上的患者,由于其出血风险增加,因此应采用每日220 mg的剂量,即每次一粒110 mg的胶囊,每日两次。

由于肾功能受损在老年人(>75岁)中较为常见,因此在开始本品治疗前应通过计算肌酐清除率(CrCL)对肾功能进行评估,并以此排除重度肾功能受损(即CrCL<30 mL/min)的患者。对于采用本品治疗的患者,在治疗过程中,当存在肾功能可能出现下降或恶化的临床状况时(如血容量不足、脱水,以及有一些特定的合并用药),应当每年至少进行一次肾功能评估。

具有出血风险的患者 (SPAF, DVT/PE)

对于出血风险增加的患者,应进行密切的临床监测(以查看是否出现出血或贫血体征)。在对个体患者的潜在受益和风险进行评估之后,医生可酌情自行决定是否调整剂量。凝血试验可能有助于确定患者的出血风险增加是否为达比加群

暴露量过大而导致。当具有高出血风险的患者确定为达比加群暴露量过大时，推荐采用每日 220 mg 的剂量，即每次一粒 110 mg 的胶囊，每日两次。若出现临床相关性出血应中断治疗。

对于胃炎、食管炎或胃食管反流患者，由于其发生主要胃肠道出血的风险增加，因此应考虑每日 220 mg 的剂量，即每次一粒 110 mg 的胶囊，每日两次。

肾功能受损 (SPAF, DVT/PE)

在开始本品治疗前，应通过计算肌酐清除率对肾功能进行评估，并以此排除重度肾功能损害的患者（即 $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ ）。尚无数据支持在重度肾功能损害患者（ $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ ）中用药；不推荐在这些人群中给予本品治疗（参见【禁忌】）。

在治疗过程中，当存在肾功能可能出现下降或恶化的临床状况时（如血容量不足、脱水，以及有一些特定的合并用药），应当对肾功能进行评估。

达比加群可经透析清除；临床试验中的该方法应用于临床的经验有限。

对于轻度肾功能受损（ $\text{CrCL} 50 \leq 80 \text{ mL/min}$ ）的患者，不需要进行剂量调整。对于中度肾功能受损（ $\text{CrCL} 30 \sim 50 \text{ mL/min}$ ）的患者，推荐的本品剂量为 300 mg，即每次 150mg 的胶囊，每日两次。然而，对于高出血风险的患者，应考虑将本品剂量减为 220 mg，即每次一粒 110 mg 的胶囊，每日两次。建议对肾功能受损患者进行密切的临床监测。

体重 (SPAF, DVT/PE)

基于现有的临床数据和药理学数据，无需进行剂量调整，但是对于体重 $< 50 \text{ kg}$ 的患者建议进行密切的临床监测。

性别 (SPAF, DVT/PE)

基于现有的临床数据和药理学数据，无需进行剂量调整。

其他药物的转换治疗

从本品转换为肠道外抗凝治疗

从本品转换为肠道外抗凝治疗应在本品末次给药 12 小时之后进行。

从肠道外抗凝治疗转换为本品治疗

应在下一次治疗时间前 2 小时内服用本品，如果患者正在接受维持治疗（如静脉给予普通肝素），则应在停药时服用本品。

从维生素 K 拮抗剂转换为本品治疗

应停用维生素 K 拮抗剂。当 INR（凝血酶原国际标准化比值） < 2.0 时，可立即给予本品治疗。

从本品转换为维生素 K 拮抗剂治疗

应当根据患者的肌酐清除率决定何时开始维生素 K 拮抗剂（VKA）治疗：

- 当CrCL \geq 50 ml/min时，在本品停药前3天开始给予VKA治疗；
- 当30 ml/min \leq CrCL $<$ 50 ml/min时，在本品停药前2天给予VKA治疗。

其他

心脏复律：心脏复律过程中，可维持本品治疗。

用于治疗房颤的导管消融

在接受本品每日两次 150mg 治疗的房颤患者中，可进行导管消融。无需暂停本品的治疗。

遗漏服药：若距下次用药时间大于 6 小时，仍能服用本品漏服的剂量。如果距下次用药不足 6 小时，则应忽略漏服的剂量。不可为弥补漏服剂量而使用双倍剂量的药物。

使用/操作说明：

从泡罩中取出硬胶囊时，请注意以下说明：

- 沿着穿孔线从泡罩卡上撕下一个泡罩
- 撕开背衬箔，并取出胶囊
- 不应该通过泡罩箔外推胶囊

【不良反应】

安全性总结

已经通过 11 项临床试验共 38,141 例患者对达比加群酯胶囊的安全性进行了总体评估；对其中的 23,393 例达比加群酯胶囊患者进行了调查。

在观察达比加群酯胶囊在房颤患者中预防卒中和 SEE 的效果的关键研究中，共计 12,042 例患者接受达比加群酯胶囊治疗。其中 6,059 例患者接受达比加群酯胶囊每次 150mg、每日两次的治疗，5,983 例患者接受每次 110mg、每日两次的治疗。

在治疗急性深静脉血栓形成/肺栓塞的试验（RE-COVER, RE-COVER II）中，共计 2,553 例患者被纳入达比加群酯胶囊的安全性分析中。所有患者都接受了达比加群酯胶囊每次 150 mg，每日两次的治疗。

在预防复发性深静脉血栓形成/肺栓塞的试验（RE-MEDY, RE-SONATE）中，共计 2,114 例患者接受达比加群酯胶囊治疗；其中 552 例患者从 RE-COVER 试验（急性深静脉血栓形成/肺栓塞治疗）转换至 RE-MEDY 试验，并且计入急性和复发性患者的总数中。所有患者都接受了达比加群酯胶囊每次 150 mg，每日两次的治疗。

共有 22%接受卒中或 SEE 预防的房颤患者（最长治疗时间为 3 年）；14%接受急性深静脉血栓形成/肺栓塞治疗的患者（最长治疗时间为 6 个月）；以及 15%接受复发性深静脉血栓形成/肺栓塞预防的患者（最长治疗时间为 36 个月）出现不良反应。

最常报告的不良反应是出血，大约 16.6%接受卒中和 SEE 预防治疗的房颤患者以及 14.4%接受急性深静脉血栓形成/肺栓塞治疗的患者发生不同程度的出血。在复发性深静脉血栓形成/肺栓塞试验 RE-MEDY 和 RE-SONATE 试验中，分别有 19.4%和 10.5%的患者发现了出血。

虽然临床试验中发生频率很低，但大出血或严重出血仍有可能发生，任何部位的出血都有可能会导致残疾、危及生命或致命性结果。

不良反应

表 1 为预防房颤患者血栓栓塞性卒中和 SEE 研究以及治疗急性深静脉血栓（DVT）形成/肺栓塞（PE）和预防复发性 DVT/PE 中所观察到的不良反应，依据系统器官分类（SOC）列出并使用以下惯用发生频率定义进行分类：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100, < 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000, < 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）；不明确（从现有数据无法估计）。

表 1 预防房颤患者血栓栓塞性卒中和 SEE 研究以及治疗急性深静脉血栓（DVT）形成/肺栓塞（PE）和预防复发性 DVT/PE 中所观察到的不良反应

	房颤患者的卒中和 SEE 预防	DVT/PE 治疗和 DVT/PE 预防
SOC/优先术语	发生频率	发生频率
血液和淋巴系统异常		
贫血	常见	不常见
血红蛋白减少	不常见	未知
血小板减少症	不常见	罕见
红细胞压积减少	罕见	不明确
免疫系统异常		
药物过敏	不常见	不常见
皮疹	不常见	不常见
瘙痒	不常见	不常见
速发过敏性反应	罕见	罕见
血管性水肿	罕见	罕见
荨麻疹	罕见	罕见

支气管痉挛	未知	不明确
神经系统异常		
颅内出血	不常见	不常见
血管异常		
血肿	不常见	不常见
出血	不常见	不常见
呼吸系统、胸部和纵膈异常		
鼻出血	常见	常见
咯血	不常见	不常见
胃肠道异常		
胃肠道出血	常见	常见
腹痛	常见	不常见
腹泻	常见	不常见
消化不良	常见	常见
恶心	常见	不常见
直肠出血	不常见	常见
痔疮出血	不常见	不常见
胃肠道溃疡，包括食管溃疡	不常见	不常见
胃食管炎	不常见	不常见
胃食管返流性疾病	不常见	不常见
呕吐	不常见	不常见
吞咽困难	不常见	罕见
肝胆系统异常		
肝功能异常/肝功能检查异常	不常见	不常见
丙氨酸氨基转移酶升高	不常见	不常见
天冬氨酸氨基转移酶升高	不常见	不常见
肝酶升高	罕见	不常见
高胆红素血症	罕见	不明确
皮肤和皮下组织异常		
皮肤出血	常见	常见
肌肉骨骼和结缔组织异常		
关节积血	罕见	不常见
肾脏和泌尿系统异常		
泌尿生殖系统出血，包括血	常见	常见

尿症		
全身和给药部位异常		
注射部位出血	罕见	罕见
导管部位出血	罕见	罕见
损伤、中毒和手术并发症		
创伤性出血	罕见	不常见
切口部位出血	罕见	罕见

出血

表 2 列出了房颤患者血栓栓塞性卒中和 SEE 预防的关键研究中分类为大出血和任何出血的出血事件。

表 2 RE-LY 试验中的出血事件数量及年化事件率 (%)

	达比加群酯 110 mg 每日两次	达比加群酯 150 mg 每日两次	华法林
随机入组的受试者人数	6,015	6,076	6,022
大出血	347 (2.92%)	409 (3.40%)	426 (3.61%)
颅内出血	27 (0.23%)	39 (0.32%)	91 (0.77%)
胃肠道出血	134 (1.13%)	192 (1.60%)	128 (1.09%)
致死性出血	26 (0.22%)	30 (0.25%)	42 (0.36%)
轻微出血	1,566 (13.16%)	1,787 (14.85%)	1,931 (16.37%)
任何出血	1,759 (14.78%)	1,997 (16.60%)	2,169 (18.39%)

满足以下一项或一项以上标准可称为大出血：

出血伴有血红蛋白水平至少下降 20g/L，或导致需输血或血细胞至少达 2 个单位的出血。

在关键部位或器官发生症状性出血：眼内、颅内、椎管内或伴有骨筋膜室综合征的肌肉内出血、腹膜后出血、关节内出血或心包出血。

满足以下一项或一项以上标准的大出血被称为危及生命的出血：

致死性出血、症状性颅内出血；伴有血红蛋白至少下降 50g/L 的出血；需要输血或血细胞至少达 4 个单位的出血，伴有低血压而需静脉使用升压药的出血；必须外科手术的出血。

与接受华法林治疗者相比，随机接受达比加群酯胶囊每次 110mg、每日两次

和每次 150mg、每日两次的患者，总体出血、危及生命的出血和颅内出血风险呈显著下降 ($p<0.05$)。与华法林相比，随机接受达比加群酯胶囊每次 110mg、每日两次的受试者的大出血风险显著降低（危险比 0.81， $[p=0.0027]$ ）。与华法林相比，随机接受达比加群酯胶囊每次 150mg、每日两次的受试者的胃肠道大出血风险显著增加（危险比 1.47， $[p=0.0008]$ ），这种情况主要出现在 ≥ 75 岁的患者中。

各亚组（如：肾功能损害、年龄、抗血小板药物或 P-gp 抑制剂等联合用药）均表现出达比加群与华法林相比在预防卒中和 SEE 方面的益处，以及颅内出血（ICH）风险的下降。在使用抗凝血药治疗时大出血风险增加的特定患者亚组中，达比加群的过高出血风险是由胃肠道出血导致，一般出现在达比加群酯胶囊治疗开始后的前 3~6 个月。

大出血事件（MBE）定义遵循国际血栓形成和止血协会的建议。如果出血事件满足以下一项或一项以上标准，则被归类为 MBE：

- 致命性出血
- 在关键部位或器官发生症状性出血：颅内、椎管内、眼内、腹膜后、关节内、心包或肌肉（伴有骨筋膜室综合征）的出血。关键部位或器官的出血必须具有症状性临床表现，才能被归类为 MBE。
- 导致血红蛋白水平下降超过 20 g/L（1.24 mmol/L），或导致 2 个单位或以上的全血或红细胞输血的出血。

心肌梗死

在 RE-LY 研究中，达比加群酯胶囊组的心肌梗死年化事件率为 0.82%（达比加群酯胶囊 110mg、每日两次）和 0.81%（达比加群酯胶囊 150mg、每日两次），华法林组为 0.64%。

【禁忌】

- 已知对活性成份或本品任一辅料过敏者。
- 重度肾功能损害（CrCL $<30\text{ml/min}$ ）患者（参见**【用法用量】**）。
- 临床上显著的活动性出血。
- 有大出血显著风险的病变或状况，如当前或近期消化道溃疡，高出血风险的恶性赘生物，近期脑或脊髓损伤，近期脑、脊髓或眼部手术，近期颅内出血，已知或可疑的食道静脉曲张，动静脉畸形，血管动脉瘤或主要脊柱内或脑内血管异常。

- 联合应用任何其他抗凝药物，如普通肝素（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），口服抗凝药（华法林、利伐沙班、阿哌沙班等），除非在由该种治疗转换至本品或反之（参见【用法用量】），以及 UFH 用于维持中心静脉或动脉置管通畅的必要剂量（参见【药物相互作用】）的这些情况下。
- 有预期会影响存活时间的肝功能损害或肝病。
- 联合使用环孢菌素、全身性酮康唑、伊曲康唑和决奈达隆（参见【药物相互作用】）。
- 需要抗凝治疗的人工心脏瓣膜（参见【注意事项】）。

【注意事项】

肝功能损害

房颤相关性卒中和 SEE 预防的临床试验中排除了肝酶增高 >2 ULN（正常值上限）的患者。对这一患者亚组无治疗经验，所以不推荐该人群使用本品。

出血风险

与其他所有抗凝药物一样，出血风险增高时，应谨慎使用本品。在接受本品治疗的过程中，任何部位都可能发生出血。如果出现难以解释的血红蛋白和/或红细胞压积或血压的下降，应注意寻找出血部位。

如果出现危及生命或无法控制的出血，当需要快速逆转达比加群的抗凝效应时，可使用特定的逆转药物（依达赛珠单抗注射液）（参见“手术和操作”、“手术前”和【药物过量】。）

以下因素与达比加群血药浓度增高有关：肾功能下降（CrCL 30~50mL/min）、年龄 ≥ 75 岁、低体重 < 50 kg 或联合使用强效 P-gp 抑制剂（如：胺碘酮、奎尼丁或维拉帕米）（参见【用法用量】、【药物相互作用】和【药代动力学】）。

联合应用替格瑞洛会使达比加群的暴露量增加，并且可能表现出药效学相互作用，结果导致出血风险增加（参见【药物相互作用】）。

在一项预防非瓣膜性房颤成人患者的卒中和 SEE 研究中，达比加群与胃肠道（GI）大出血发生率较高相关，本品 150mg 每日两次给药后，大出血发生率出现统计学意义的增加，这种风险增加出现于老年患者（ ≥ 75 岁）中。使用乙酰水杨酸（ASA）、氯吡格雷或非甾体抗炎药（NSAID）及存在食管炎、胃炎或需要使用质子泵抑制剂（PPI）或组胺 2（H₂）-阻滞剂治疗的胃食管反流会增加胃肠道出血的风险。在这些房颤患者中，应考虑本品的剂量为每日 220mg，即服用 1 粒 110mg 胶囊，每日两次（参见【用法用量】）。可考虑使用 PPI 预防 GI 出

血。

联合应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）或选择性 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）的患者，出血风险可能增加（参见【药物相互作用】）。

建议在整个治疗期内进行密切临床监测（监测出血或贫血的体征），尤其是当存在合并危险因素时（参见【药理毒理】）。

表 3 总结了可能增加出血风险的因素。请同时参见【禁忌】中的禁忌症。

表 3 可能增加出血风险的因素

药效学和动力学因素	年龄≥75 岁
增加达比加群血药浓度的因素	<u>主要:</u> <ul style="list-style-type: none">• 中度肾功能损害（30~50 ml/min CrCL）• 联合使用 P-gp 抑制剂（一些 P-gp 抑制剂为禁忌，参见【禁忌】和【药物相互作用】） <u>次要:</u> <ul style="list-style-type: none">• 低体重（<50 kg）
药效学相互作用	<ul style="list-style-type: none">• ASA• NSAID• 氯吡格雷• SSRIs 或 SNRIs• 其他可能减弱止血功能的药物
有特殊出血风险的疾病/操作	<ul style="list-style-type: none">• 先天性或获得性凝血功能异常• 血小板减少或功能性血小板缺陷• 近期活检或大创伤• 细菌性心内膜炎• 食管炎、胃炎或胃食管反流

当存在显著增大出血风险的病变、状况、操作和/或药物治疗（例如 NSAIDs，抗血小板药物，SSRIs 和 SNRIs，参见【药物相互作用】）时，需谨慎地进行风险获益评估。本品仅用于获益大于出血风险时。

本品不需要常规抗凝监测。但是，达比加群相关抗凝作用检测可能有助于避免在其他危险因素存在时达比加群的过高暴露。服用本品的患者的 INR 检测是不可靠的，可能会有 INR 升高的假阳性报告。因此不应进行 INR 检测。稀释凝血酶时间（dTT），蛇静脉酶凝结时间（ECT）和活化部分凝血活酶时间（aPTT）

可能提供有效的信息，但这些检查未标准化，解释结果时应谨慎（参见【**药理毒理**】）。可通过 ECT 或 TT 对达比加群相关的抗凝作用进行评价。如果无法检测 ECT 或 TT，则可使用 aPTT 对本品的抗凝活性进行大致评估。

表 4 显示了可能提示出血风险增高的抗凝检测指标的下限。

表 4 可能提示出血风险增高的抗凝检测指标的下限

检测指标（下限值）	
dTT [ng/ml]	>200
ECT [正常上限的 x 倍]	>3
aPTT [正常上限的 x 倍]	>2
INR	不应进行

（参见【**药理毒理**】）

发生急性肾功能衰竭的患者应停用本品（参见【**禁忌**】）。

体重<50Kg 的患者中数据有限（参见【**药代动力学**】）。

如发生严重出血，应停止治疗，并调查出血来源（参见【**药物过量**】）。

可能导致出血风险增加的药物不应与本品联合给予，或应谨慎给予（参见【**药物相互作用**】）。

急性缺血性卒中治疗中溶栓药物的使用

急性缺血性卒中的治疗时，如果患者的 dTT、ECT 或 aPTT 未超过当地参考值的正常上限，可考虑使用溶栓药物。

与 P-gp 诱导物的相互作用

预计本品与 P-gp 诱导物（如：利福平、贯叶连翘（金丝桃）、卡马西平、或苯妥英等）联合使用会降低达比加群血药浓度，因此应该避免联合使用（参见【**药物相互作用**】和【**药代动力学**】）。

手术和操作

手术或有创操作会增加使用本品患者的出血风险。因此，接受外科手术时可能需暂时停用本品。

患者在心脏复律期间可继续接受本品治疗。在因房颤进行导管消融的患者中，可维持本品治疗（150 mg 每日两次）（参见【**用法用量**】）。

如果进行急诊手术或紧急操作，当需要快速逆转抗凝效应时，可使用达比加群酯胶囊的特定逆转药物（依达赛珠单抗注射液）。

逆转达比加群治疗效果可使患者暴露于基础疾病所致的血栓风险。如果患者

的临床状况稳定，且已经实现充分止血，可在给予依达赛珠单抗注射液后 24 小时恢复达比加群酯胶囊治疗。

当因为操作而暂时停用本品治疗时，应谨慎，并进行抗凝监测。肾功能损害患者的达比加群清除可能需要花费较长时间（参见【药代动力学】）。在任何操作之前必须考虑到这一点。在这类情况下，凝血检查（参见【注意事项】和【药理毒理】）可能有助于测定止血功能是否仍然受损。

手术前

表 5 总结了有创或手术操作前停药标准。

表 5 有创或手术操作前停药标准

肾功能 (CrCL, ml/min)	半衰期估计值 (小时)	择期手术前停用达比加群	
		出血风险高或大手术	标准风险
≥80	~13	2 天前	24 小时前
>50~<80	~15	2~3 天前	1~2 天前
>30~<50	~18	4 天前	2~3 天前 (>48 小时)

紧急手术/操作

急诊手术或紧急操作：

当需要快速逆转抗凝效应时，可使用达比加群酯胶囊的特定逆转药物（依达赛珠单抗注射液）（参见“手术和操作”）。

应暂时停用本品。在可能的情况下应延迟紧急手术/操作至末次给药后至少 12 小时。如果不能推迟手术，可能会存在出血风险增加（心脏复律请参见【用法用量】）。

椎管内麻醉/硬膜外麻醉/腰椎穿刺

接受椎管内麻醉或行脊椎穿刺的本品治疗患者可能会出现硬膜外或脊椎血肿。这些血肿可能会导致长期或者永久性瘫痪。应频繁监测患者的神经功能损害体征和症状，如果观察到上述体征和症状，则立即给予治疗。对于接受或者需要接受抗凝血治疗的患者，在进行椎管内干预之前应考虑其获益和风险。尚不详达比加群酯给药与椎管内操作的最佳时机。

椎管内麻醉等操作可能需要彻底止血。

外伤或反复穿刺以及硬膜外导管使用时间延长可能增加椎管或硬膜外血肿的发生风险。在拔除导管后，应至少间隔 2 小时方可给予首剂本品。需要密切监测这些患者的神经系统体征和椎管或硬膜外血肿症状。

出血风险增加的手术后患者

有出血风险的患者或有过量暴露风险的患者，尤其是中度肾功能损害的患者（CrCL 30~50 ml/min），治疗时应谨慎（参见【**注意事项**】和【**药理毒理**】）。应在完全止血后重新开始治疗。

高手术死亡风险和存在血栓栓塞事件的内在危险因素的患者

这些患者使用达比加群的有效性和安全性数据有限，因此，他们在使用本品时应谨慎。

心肌梗死

在 III 期研究 RE-LY 中，达比加群酯胶囊 110mg 每日两次、达比加群酯胶囊 150mg 每日两次和华法林，心肌梗死(MI)的总体年化事件率分别为 0.82%、0.81% 和 0.64%。在以下亚组人群中发生心肌梗死的绝对风险最高，与治疗药物无关，且各亚组的相对风险相似：既往曾有心肌梗死的患者、年龄≥65 岁且伴有糖尿病或冠脉疾病的患者、左心室射血分数<40%的患者、中度肾功能损害的患者。此外，联合服用 ASA+氯吡格雷或单独服用氯吡格雷的患者，也观察到了较高的心肌梗死风险。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶和操作机器的能力无影响或有可以忽略的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期妇女/男性和女性的避孕

在接受本品治疗的育龄女性应避免妊娠。

妊娠

尚无关于妊娠女性暴露于本品的充分数据。

动物研究已表明有生殖毒性（参见【**药理毒理**】中的毒理研究）。是否存在对人类的潜在风险未知。

除非确实必需，否则妊娠女性不应接受本品治疗。

哺乳

尚无达比加群对哺乳期婴儿影响的临床数据。使用本品治疗期间应停止哺乳。

生育

尚无人体试验数据。

在动物研究中，对雌性动物生育力的影响表现为 70mg/kg（比患者血浆暴露水平高 5 倍的水平）时着床数下降和着床前损失增加。未观察到对雌性动物生育力有其他影响。对雄性动物生育力没有影响。在对母体有毒性的剂量下（比患者血浆暴露水平高 5~10 倍的水平），观察到大鼠和家兔胎仔体重和胚胎胎仔存活能力下降，而且胎仔变异性增加。在出生前和出生后研究中，在对母体有毒性的剂量水平下（比患者血浆暴露水平高 4 倍的水平），观察到胎仔死亡率增加。

【儿童用药】

*预防存在一个或多个危险因素成人非瓣膜性房颤患者（NVAF）的卒中和体循环栓塞（SEE）：*由于缺乏 18 岁以下患者使用达比加群酯胶囊的安全性和有效性数据，所以不推荐达比加群酯胶囊用于 18 岁以下患者。

*治疗急性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及预防相关死亡，预防复发性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及相关死亡：*目前尚未确定儿童用药的安全性和有效性，所以不推荐达比加群酯胶囊用于 18 岁以下患者。

【老年用药】

预防存在一个或多个危险因素成人非瓣膜性房颤患者（NVAF）的卒中和体循环栓塞（SEE）：

治疗急性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及预防相关死亡，预防复发性深静脉血栓形成（DVT）和/或肺栓塞（PE）以及相关死亡：

80 岁及以上年龄的患者治疗剂量为每日 220mg，即每次 1 粒 110mg 的胶囊，每日两次。

参见用法用量项下的特殊人群。

【药物相互作用】

抗凝血药和抗血小板聚集药

以下与本品联合使用时可能会增加出血风险的治疗缺乏经验或经验有限：抗凝药物如普通肝素（UFH）、低分子肝素（LMWH）、肝素衍生物（磺达肝癸钠、地西卢定）、溶栓药物、维生素 K 拮抗剂、利伐沙班或其他口服抗凝药（参见**【禁忌】**），以及抗血小板聚集药物如 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂、噻氯匹定、普拉格雷、替格瑞洛、右旋糖苷、磺吡酮（参见**【注意事项】**）。

从 III 期研究 RE-LY 收集的房颤患者的有限数据观察到，无论达比加群酯胶囊还是华法林，联合使用其他口服或注射用抗凝药物均增加大出血发生率约 2.5 倍，主要存在于从一种抗凝药物换至另一种的情况(参见【禁忌】和【注意事项】)。

保持中央静脉或动脉导管通畅所需剂量的 UFH 可使用（参见【禁忌】）。

从 III 期研究 RE-LY 收集的房颤患者的数据观察到，无论达比加群酯胶囊还是华法林，联合使用抗血小板药物 ASA 或氯吡格雷均可导致大出血发生率加倍（参见【注意事项】）。

氯吡格雷：在一项纳入健康年青男性志愿者的临床 I 期研究中，与氯吡格雷单药治疗相比，联合使用达比加群酯胶囊和氯吡格雷并未导致毛细血管出血时间的进一步延长。此外，与两者的单药治疗相比，在联合用药时，达比加群 AUC_{τ,ss} 和 C_{max,ss}、用于评估达比加群效应的凝血指标、或用于评估氯吡格雷效应的指标血小板聚集抑制作用等指标基本保持不变。在使用 300mg 或 600mg 氯吡格雷负荷剂量时，达比加群 AUC_{τ,ss} 和 C_{max,ss} 出现 30%至 40%的增加（参见【注意事项】）（参见下面 ASA 的段落）。

阿司匹林（ASA）：曾有一项临床 II 期研究在房颤患者中考察了达比加群酯胶囊和 ASA 联合使用对患者出血风险的影响，在此项研究中随机联合使用 ASA。基于 Logistic 回归分析，81mg 或 325mg ASA 和达比加群酯胶囊 150mg 每日两次联合使用，可能会使出血风险从 12%分别增至 18%和 24%（参见【注意事项】）。

从 III 期临床研究 RE-LY 获得的数据可观察到，ASA 或氯吡格雷与 110 或 150 mg 达比加群酯胶囊每日两次合并用药，可能会增加大出血的风险。然而，ASA 或氯吡格雷与华法林合并用药时，也观察到出血发生率增加。

NSAIDs：用于围手术期间短期镇痛治疗的 NSAIDs 与达比加群酯胶囊联合给药，已显示与出血风险增高无关。在 RE-LY 研究中，长期使用 NSAIDs 会使达比加群酯胶囊和华法林的出血风险增加约 50%。因此，由于出血的风险，尤其是使用消除半衰期>12 小时的 NSAIDs 时，建议对出血的体征进行密切观察。在达比加群酯胶囊治疗期间常规使用 NSAID（半衰期小于 12 小时）的证据有限，并无提示出现其他出血风险（参见【注意事项】）。

LMWH：未对 LMWH（如依诺肝素）和达比加群酯胶囊的联合使用进行专门研究。从每日一次 40mg 依诺肝素皮下给药 3 天转为达比加群酯胶囊，依诺肝素最后一次给药 24 小时后的达比加群暴露量稍微低于达比加群酯胶囊单独给药后（单次剂量 220mg）。依诺肝素预处理后给予达比加群酯胶囊后观察到的抗 FXa/FIIa 活性高于达比加群酯胶囊单独给药后。这可能是由于依诺肝素治疗的后遗作用，被认为无临床相关性。依诺肝素预处理未使其他达比加群相关抗凝血检

查产生显著变化。

达比加群酯胶囊和达比加群代谢特性相关的相互作用

达比加群酯胶囊和达比加群不通过细胞色素 P450 系统代谢，而且对人细胞色素 P450 酶无体外作用。因此，预期不会发生与达比加群相关的药物相互作用。

转运蛋白相互作用

P-gp 抑制剂

达比加群酯胶囊是外流转运体 P-gp 的底物。预计与强效 P-gp 抑制剂（如：胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁、酮康唑、决奈达隆、克拉霉素和替格瑞洛等）的联合使用会导致达比加群血药浓度升高。

如果另外没有专门描述，当达比加群与强效 P-gp 抑制剂联合使用时，要求进行密切的临床监测（监测出血或贫血的体征）。

凝血检查有助于发现因达比加群暴露量增加而导致出血风险增加的患者（参见【用法用量】、【注意事项】和【药理毒理】）。

禁止使用环孢菌素、全身性酮康唑、伊曲康唑和决奈达隆（参见【禁忌】）。不推荐与他克莫司联合使用。与其他强效 P-gp 抑制剂（如：胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米和替格瑞洛）联合使用时应谨慎（参见【用法用量】和【注意事项】）。

酮康唑：酮康唑单次 400mg 给药可使达比加群总体 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别增加达 138% 和 135%，酮康唑 400mg 每日一次连续给药可使达比加群总体 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别增加达 153% 和 149%。酮康唑不影响达比加群酯胶囊达峰时间、终末半衰期和平均停留时间（参见【注意事项】）。禁止达比加群酯胶囊与全身性酮康唑联合使用（参见【禁忌】）。

决奈达隆：当同时给予达比加群酯胶囊和决奈达隆时，决奈达隆 400mg 每日两次连续给药可使达比加群总体 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别增加 2.4 倍和 2.3 倍（+136% 和 125%），决奈达隆 400mg 单次给药可使达比加群总体 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别增加 2.1 倍和 1.9 倍（+114% 和 87%）。达比加群的终末半衰期和肾脏清除率不受决奈达隆的影响。当服用达比加群 2 小时后单剂量和多剂量给予决奈达隆，达比加群 $AUC_{0-\infty}$ 分别增加 1.3 倍和 1.6 倍。禁忌达比加群酯胶囊与决奈达隆联合使用。

胺碘酮：当达比加群酯胶囊与单剂 600mg 胺碘酮口服联合使用时，胺碘酮及其活性代谢产物 DEA 吸收程度和吸收率基本无改变。达比加群的 AUC 和 C_{max} 则分别增高约 60% 和 50%。相互作用的机制尚未完全阐明。鉴于胺碘酮的半衰期较长，在胺碘酮停药后数周还存在药物相互作用的可能性（参见【注意事项】）。

当达比加群酯胶囊与胺碘酮联合使用时，尤其在发生出血时，建议进行密切的临床监测，轻度至中度肾功能损害患者尤其需要进行监测。

奎尼丁：奎尼丁 200mg 每两小时给药一次至总剂量为 1000mg，达比加群酯胶囊每日两次连续用药超过三天，在第三天与奎尼丁联用或不联用。以上联合使用奎尼丁的情况下，达比加群 $AUC_{\tau,ss}$ 和 $C_{max,ss}$ 分别平均增加 53% 和 56%（参见【**注意事项**】）。当达比加群酯胶囊与奎尼丁联合使用时，尤其在发生出血时，建议进行密切的临床监测，对轻度至中度肾功能损害患者尤其需要进行监测。

维拉帕米：当达比加群酯胶囊（150mg）与口服维拉帕米联合使用时，达比加群的 C_{max} 和 AUC 增高，但其变化幅度因维拉帕米给药时间和剂型不同而存在差异（参见【**注意事项**】）。

在达比加群酯胶囊给药前一小时口服给予首剂维拉帕米速释剂型，达比加群暴露量出现最大增高（ C_{max} 增高约 180%，AUC 增加约 150%）。给予缓释剂型（ C_{max} 增高约 90%，AUC 增加约 70%）或维拉帕米多次给药（ C_{max} 增高约 60%，AUC 增加约 50%），该效应则依次下降。

当达比加群酯胶囊与维拉帕米联合使用时，尤其在发生出血时，建议进行密切的临床监测，对于轻度至中度肾功能损害患者尤其需要进行监测。

在达比加群酯胶囊给药两小时后给予维拉帕米则未观察到有意义的相互作用（ C_{max} 增高大约 10%，AUC 增加大约 20%）。这可以被解释为达比加群在给药两小时后已被完全吸收（参见【**注意事项**】）。

克拉霉素：当健康志愿者联合使用克拉霉素 500 mg 每日两次与达比加群酯胶囊时，观察到 AUC 增加大约 19%， C_{max} 增高大约 15%，无任何临床安全性问题。但是，服用达比加群的患者联合使用克拉霉素时，不能排除临床相关相互作用。因此，当达比加群酯胶囊与克拉霉素联合使用时，尤其在发生出血时，应进行密切的监测，对于轻度至中度肾功能损害患者尤其需要进行密切监测。

替格瑞洛：当将 75mg 单次剂量的达比加群酯胶囊与负荷剂量为 180 mg 的替格瑞洛同时服用时，达比加群的 AUC 和 C_{max} 可分别增至 1.73 倍和 1.95 倍（+73%和 95%）。在给予 90 mg 每日两次的多次剂量替格瑞洛后，达比加群暴露量 C_{max} 和 AUC 则分别增至 1.56 倍和 1.46 倍（+56%和 46%）。

与达比加群酯胶囊单独给药相比，负荷剂量 180 mg 的替格瑞洛与 110mg 达比加群酯胶囊（稳态）同时用药后，达比加群的 $AUC_{\tau,ss}$ 和 C_{max} 分别增加 1.49 倍和 1.65 倍（+ 49%和 65%）。与达比加群酯胶囊单独给药相比，在 110mg 达比加群酯胶囊给药后 2 小时（稳态），给予负荷剂量 180mg 的替格瑞洛，达比加群的 $AUC_{\tau,ss}$ 和 C_{max} 的增加则分别降低至 1.27 倍和 1.23 倍（+ 27%和 23%）。

与达比加群酯胶囊单独给药相比，90 mg 的替格瑞洛 BID（维持剂量）与

110mg 达比加群酯胶囊同时用药后，导致达比加群的 $AUC_{\tau,ss}$ 和 C_{max} 分别增加 1.26 倍和 1.29 倍。

未对以下强效 P-gp 抑制剂进行临床研究，但根据体外研究结果，预计与酮康唑有相似效果：

伊曲康唑和环孢菌素，这些药物禁止与达比加群酯胶囊同时使用（参见【**禁忌**】）。

体外研究发现他克莫司对 P-gp 的抑制作用水平与伊曲康唑和环孢菌素相似。尚未在临床上对达比加群酯胶囊与他克莫司联用进行研究。但关于另一种 P-gp 底物（依维莫司）的有限临床数据提示，他克莫司对 P-gp 的抑制作用弱于强效 P-gp 抑制剂。基于这些数据，不推荐同时使用他克莫司。

泊沙康唑在一定程度上也能抑制 P-gp，但尚未在临床上进行研究。应当谨慎达比加群酯胶囊与泊沙康唑联合使用。

P-gp 诱导物

预计与 P-gp 诱导物（如：利福平、贯叶连翘（金丝桃）、卡马西平、或苯妥英等）联合使用会降低达比加群血药浓度，因此应该避免联合使用（参见【**注意事项**】和【**药代动力学**】）。

利福平：在达比加群酯胶囊给药前给予诱导物利福平 600mg 每日一次连续七天，可使达比加群暴露峰值和暴露总量分别降低 65.5% 和 67%。在利福平停药后第七天，诱导效应减小，从而使得达比加群暴露量接近参比值。再过七天之后，未发现生物利用度出现进一步的增高。

影响 P-gp 的其他药物

蛋白酶抑制剂（包括利托那韦及其与其他蛋白酶抑制剂的复方制剂）会影响 P-gp（作为抑制剂或诱导物）。未对它们进行过研究，因此不建议与达比加群酯胶囊联合使用。

P-gp 底物

地高辛：在一项纳入 24 例健康人的研究中，当达比加群酯胶囊与地高辛联合使用时，未观察到对地高辛产生影响，也未观察到达比加群暴露量产生具有临床相关性的改变。

联合应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）或选择性 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）

RE-LY 的所有治疗组中，SSRIs 和 SNRIs 均增加出血风险。

胃内 pH 值：

泮托拉唑：当达比加群酯胶囊与泮托拉唑联合使用时，曾经观察到达比加群血药浓度时间曲线下面积出现大约 30% 的下降。临床研究中曾经将泮托拉唑和其他质子泵抑制剂（PPI）与达比加群酯胶囊联合使用，并未观察到对达比加群酯胶囊疗效方面的影响。

雷尼替丁：雷尼替丁与达比加群酯胶囊联合使用未对达比加群吸收程度产生临床上相关性影响。

【药物过量】

本品超出推荐剂量会使患者的出血风险增加。

在疑似药物过量的情况下，凝血检查有助于测定出血风险（参见**【注意事项】**和**【药理毒理】**）。校准定量（dTT）检查或重复性 dTT 检查可预测达到特定达比加群水平的时间（参见**【药理毒理】**），即使已经开始进行其他措施（如透析）。

如果出现过度抗凝，可能需要中断本品治疗。尚无针对达比加群的特定解毒剂。如果发生出血并发症，必须终止治疗，并查找出血来源。由于达比加群主要经由肾脏途径排泄，必须维持适度利尿。应该在医师的指导下采取合适的支持性治疗，例如给予外科止血和补充血容量。

当需要快速逆转时，可使用拮抗达比加群酯胶囊药效学效应的特定的逆转药物（依达赛珠单抗注射液）。参见 **【注意事项】**，“**手术和操作**”，“**手术前**”。

可考虑使用活化的凝血酶原复合浓缩物（如 FEIBA）或重组 VIIa 因子，或凝血因子 II、IX 或 X 浓缩物。有一些实验证据支持这些药物逆转达比加群抗凝效果的作用，但其在临床实践中的有效性以及导致血栓栓塞反弹的潜在风险数据有限。给予了这些逆转药物后，抗凝检测可能不可靠，因此进行这些检测时应谨慎。对于存在血小板减少症或已经使用长效抗血小板药物的病例，应考虑给予血小板浓缩物。所有对症治疗应根据医生的判断给予。

如有条件，大出血发生时，应考虑请抗凝专家会诊。

因其蛋白结合率较低，达比加群可经透析清除，但在此情况下使用透析治疗的临床经验有限（参见**【药代动力学】**）。

【药理毒理】

药理作用

达比加群及其乙酰葡萄糖醛酸苷共轭产物是竞争性直接凝血酶抑制剂。由于在凝血级联反应中，凝血酶（丝氨酸蛋白酶）使纤维蛋白原转化为纤维蛋白，抑制凝血酶可预防血栓形成，其活性基团还可抑制游离凝血酶、与血块结合的凝血酶和凝血酶诱导的血小板聚集。

毒理研究

遗传毒性：

Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞染色体畸变试验，以及大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠经口给予达比加群酯 15、70 和 200mg/kg，雄性大鼠在交配前、交配期至规定结束时间给药 29 天，雌性大鼠在交配前至妊娠期第 6 天给药 15 天给药，结果显示，200mg/kg 组（或基于 AUC 对比，为人体最推荐剂量 MRHD 300mg/天暴露量的 9-12 倍），未见对雄性和雌性大鼠一般生育力的明显影响。但雌性大鼠给药剂量为 70mg/kg（基于 AUC 对比为 MRHD 暴露量的 3 倍）时着床数减少、着床前丢失增加。在母体动物毒性剂量（比患者血浆暴露水平高 5~10 倍），可见大鼠和兔胎仔体重和胚胎-胎仔存活能力下降，而且胎仔变异性增加。围产期生殖毒性研究中，在母体毒性剂量（比患者血浆暴露水平高 4 倍），可见胎仔死亡率增加。

致癌性：

小鼠和大鼠经口给予达比加群 2 年，未见明显的致癌性。小鼠和大鼠最大给药剂量为 200mg/kg/天，分别约为 MRHD 300mg/天暴露量的 3.6 倍和 6 倍（基于 AUC）。

【药代动力学】

口服给药后，达比加群酯胶囊迅速且完全转化为达比加群，后者是达比加群酯胶囊在血浆中的活性成份。前体药物达比加群酯胶囊通过酯酶催化水解形成有效成份达比加群是主要代谢反应。达比加群酯胶囊口服给药后达比加群的绝对生物利用度约为 6.5%。健康志愿者口服达比加群酯胶囊后，达比加群在血浆中的药代动力学特点表现为血药浓度迅速增高，给药后 0.5 至 2.0 小时达到峰浓度（ C_{max} ）。

吸收

有研究评估了达比加群酯胶囊的术后吸收情况，结果显示，与健康志愿者相比，手术后 1 至 3 小时的吸收速度相对较慢，血浆浓度-时间曲线平缓，且无明显血浆浓度峰值出现。在手术后阶段，由于与口服药物制剂无关的麻醉、胃肠

道麻痹和外科手术效应等影响因素，导致服药后 6 小时达到血浆峰浓度。进一步研究结果显示，吸收减缓和延迟通常仅出现在手术当天。在此之后，达比加群吸收迅速，在给药后 2 小时血浆浓度达到峰值水平。

进食不会影响达比加群酯胶囊的生物利用度，但会使血药浓度达峰时间延后 2 小时。

与参比胶囊剂型相比，在去除羟丙基甲基纤维素（HPMC）胶囊外壳直接服用其中的颗粒时的口服生物利用度可能会出现最高达 75% 的增加。因此，在临床使用过程中应始终注意保持 HPMC 胶囊的完整性以避免无意导致达比加群酯胶囊生物利用度的增高。所以应告知患者不可打开胶囊而单独服用其中的颗粒（例如，分散在食物或置于饮料中服用）。

分布

曾观察到达比加群非浓度依赖性的较低的（34~35%）人血浆蛋白结合率。达比加群的分布容积为 60~70L，后者超过了人体体液总量，提示达比加群具有中度的组织分布特性。

C_{max} 和血药浓度时间曲线下面积呈剂量依赖性。达比加群血浆浓度呈双幂下降，平均终末半衰期在健康老年人中约为 11 小时。在多次给药后观察到的终末半衰期约为 12 至 14 小时。半衰期与给药剂量无关。但如以下表 6 所示，半衰期在肾功能损害时会出现延长。

生物转化

在健康男性的试验中评估了单剂静脉给予放射性标记达比加群后其代谢和排泄情况。静脉给药后，达比加群相关的放射性主要经由尿液排泄（85%）。粪便排泄占给药剂量的 6%。总体放射性回收量在给药后 168 小时达到给药剂量的 88~94%。达比加群可经由共轭反应形成具有药理学活性的乙酰葡萄糖醛酸苷共轭产物。共有 1-O、2-O、3-O 和 4-O-乙酰葡萄糖醛酸苷这四种位置异构体，血浆中每种成分占达比加群总量的比例低于 10%。仅可通过高敏分析方法测得存在微量的其他代谢产物。达比加群主要以原形经由尿液清除，其清除率与肾小球滤过率一致，约为 100ml/min。

特殊人群

肾功能损害

在一项 I 期临床研究中，与不伴有肾功能损害的志愿者相比，在中度肾功能损害（CrCL: 30~50ml/min）的志愿者中口服达比加群酯胶囊后的达比加群暴露量（AUC）大约可增高 2.7 倍。

与不伴有肾功能损害者相比，在少数伴有重度肾功能损害（CrCL 10~30 ml/min）的志愿者中，达比加群暴露量（AUC）可增高约 6 倍，半衰期大约延长 2 倍（参见【用法用量】、【禁忌】和【注意事项】）。

表 6 在健康人和肾功能损害者中的总达比加群半衰期概况

肾小球滤过率 (CrCL) [ml/min]	g 均值 (gCV%; 范围) 半衰期 [h]
≥80	13.4 (25.7 %; 11.0~21.6)
≥50~<80	15.3 (42.7 %; 11.7~34.1)
≥30~<50	18.4 (18.5 %; 13.3~23.0)
<30	27.2 (15.3 %; 21.6~35.0)

达比加群的透析清除已在 7 例终末期肾病（ESRD）且无房颤的患者中进行了研究。透析速度为 700ml/min，时间为 4 小时，血流速度为 200ml/min 或 350~390ml/min。结果是达比加群浓度的 50% 至 60% 分别被清除。当血流速度升高至 300ml/min 时，透析清除的药物量与血流速度呈等比例。达比加群的抗凝活性随着血浆浓度的下降而下降，而 PK/PD 关系未受操作影响。

RE-LY 研究中的中位 CrCL 为 68.4 ml/min。近一半（45.8%）RE-LY 患者的 CrCL 在 50~80 ml/min 之间。与无肾功能损害的患者（CrCL≥80 ml/min）相比，中度肾功能损害的患者（CrCL 在 30~50 ml/min 之间）在给药前和给药后达比加群血药浓度分别平均高 2.29 倍和 1.81 倍。

RE-COVER 研究的中位 CrCL 为 100.4 mL/min。21.7% 的患者有轻度肾功能损害（CrCL >50~<80mL/min），4.5% 的患者出现中度肾功能损害（CrCL 在 30~50mL/min 之间）。与 CrCL > 80 mL/min 的患者相比，轻度和中度肾功能损害的患者稳态达比加群谷浓度比给药前分别平均高 1.8 倍和 3.6 倍。RE-COVER II 研究结果也观察到了相似的 CrCL 数值。

RE-MEDY 和 RE-SONATE 研究的中位 CrCL 分别为 99.0 mL/min 和 99.7 mL/min。在 RE-MEDY 和 RE-SONATE 研究中，分别有 22.9% 和 22.5% 的患者的 CrCL >50 ~ <80 mL/min，4.1% 和 4.8% 的患者的 CrCL 在 30~50 mL/min 之间。

老年人

I 期研究中,老年人的药代动力学研究显示,AUC 较年轻人增加 40%至 60%, C_{max} 则增高超过 25%。

年龄对达比加群暴露量的影响在 RE-LY 研究中也得到了证实,该项研究显示,与年龄介于 65 岁至 75 岁之间的受试者相比,年龄 \geq 75 岁者的血药浓度谷值增高约 31%,年龄 $<$ 65 岁者的血药浓度谷值降低约 22% (参见【用法用量】和【注意事项】)。

肝功能损害

与 12 例对照者相比,12 例伴有中度肝功能损害 (Child Pugh B) 患者的达比加群暴露量无改变 (参见【注意事项】)。

体重

与体重介于 50 至 100kg 者相比,体重 $>$ 100kg 的患者的达比加群血药浓度谷值降低约 20%。大多数受试者 (80.8%) 体重介于 50~100 kg 范围内,并未发现明显差异 (参见【注意事项】)。体重轻于 50 kg 的患者的相关数据有限。

性别

在房颤患者中,女性的谷浓度和给药后浓度平均高出 30%。不需要进行剂量调整。

种族

白种人、非洲裔美国人、西班牙人、日本人或中国人之间在达比加群药代动力学和药效学方面未观察到临床上相关的种族差异。

药代动力学相互作用

前体药物达比加群酯胶囊是外流转运体 P-gp 的底物,而达比加群则不是它的底物。因此,已对与 P-gp 转运蛋白抑制剂 (胺碘酮、维拉帕米、克拉霉素、奎尼丁、决奈达隆、替格瑞洛和酮康唑) 和诱导剂 (利福平) 的联合用药进行过研究 (参见【注意事项】和【药物相互作用】)。

体外相互作用研究未发现对细胞色素 P450 主要同功酶的任何抑制或诱导。

这也通过健康志愿者的体内研究得到了确认，未发现达比加群酯胶囊治疗和以下活性物质有相互作用：阿托伐他汀（CYP3A4）、地高辛（P-gp 转运蛋白相互作用）和双氯芬酸（CYP2C9）。

【贮藏】

密封，在 30℃ 以下保存。

【包装】

铝塑包装，加干燥剂 1 袋，外加药用复合膜袋封口。6 粒/板×1 板/袋×1 袋/盒，10 粒/板×2 板/袋×1 袋/盒，10 粒/板×3 板/袋×1 袋/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH00542021

【批准文号】

(1) 110mg: 国药准字 H20213087

(2) 150mg: 国药准字 H20213088

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

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>

601882B03