核准日期：2024年09月26日

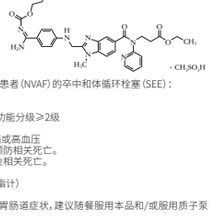
晴达安®

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】
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-1H-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，内容物为类白色至黄色颗粒。
【适应症】
预防存在以下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）和（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，例如洋托拉唑。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1粒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300mg，即每次1粒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300mg，即每次1粒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220mg，即每次一粒110mg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来选择本品的每日300mg或220mg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220mg，即每次一粒110mg的胶囊，每日两次，该剂量基于药代动力学和药效学分析，并来自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300mg的剂量，即每次一粒150mg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220mg的剂量，即每次一粒110mg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220mg的剂量，即每次一粒110mg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<30mL/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酯暴露量过大而导致。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220mg的剂量，即每次一粒110mg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220mg的剂量，即每次一粒110mg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CrCL<30mL/min）。尚无数据支持在重度肾功能损害患者（CrCL<30mL/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（CrCL50~≤80mL/min）的患者，不需要进行剂量调整。对于中度肾功能受损（CrCL30~50mL/min）的患者，推荐的本品剂量为300mg，即每次一粒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220mg，即每次一粒110mg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动力学数据，无需进行剂量调整，但是对于体重<50kg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动力学数据，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的患者应在本品末次给药12小时之后进行。
从肠道外抗凝治疗转换为本品治疗
应在下一次计划的定时给药时间内即刻服用本品，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>50mL/min时，在本品停药前3天开始给予VKA治疗；
• 当30mL/min≤CrCL<50mL/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
在接受每日两次本品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：
从泡罩中取出胶囊囊时，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
总体而言，本品已在纳入超过64,000例患者的临床试验中进行了评估，其中超过35,000例患者接受了本品治疗。在观察本品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例患者接受本品治疗。其中6,059例患者接受本品每次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例患者被纳入本品的安全性分析中。所有患者都接受了本品每次150mg、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例患者接受本品治疗；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，并且计入总性和复发性患者的总数中。所有患者都接受了本品每次150mg，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）；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，在长期治疗中，每年大约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/肺栓塞治疗的成人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（成人患者）和RE-SONATE试验（成人患者）中，分别有19.4%和10.5%的患者发生了出血。
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，依器系器官分类（SOC）列出并使用以下惯用发生频率定义进行分类：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100,<1/10）；偶见（≥1/1,000,<1/100）；罕见（≥1/10,000,<1/1,000）；十分罕见（<1/10,000）；未知（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	未知
中性粒细胞减少症*	未知	未知
粒细胞缺乏症*	未知	未知
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	未知
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	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	未知
皮肤和皮下组织异常		
皮肤出血	常见	常见
脱发*	未知	未知
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，包括血尿症	常见	常见
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

*临床试验中，这些副作用未作为药物不良反应报告（仅作为不良事件）；因此，无法计算频率。
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110mg 每日两次	达比加群酯150mg 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2g/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；必须外科手术治疗的出血。
与接受华法林治疗者相比，随机接受本品每次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显著下降（p<0.05）。与华法林相比，随机接受本品每次110mg、每日两次的受试者的大出血风险显著降低（风险比0.81；[p=0.0027]）。与华法林相比，随机接受本品每次150mg、每日两次的受试者的胃肠道大出血风险显著增加（风险比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）均表现出达比加群酯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出现胃肠道出血风险，一般出现在本品治疗开始后的前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20g/L（1.24mmol/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，达比加群酯组的心肌梗死年化事件率为0.82%（本品110mg、每日两次）和0.81%（本品150mg、每日两次），华法林组为0.64%（参见【临床试验】）。
【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<30mL/min）成人患者（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，近期的颅内出血，已知或可疑的血栓静脉曲张，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。
• 联合使用抗真菌素、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>2ULN（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。
对于出现危及生命或无法控制的出血的成人患者，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）。其减少（参见"手术和操作"、"手术前"和【药物作用】）。
以下因素与达比加群血药浓度增高有关：肾功能下降（CrCL30～50mL/min）、年龄≥75岁、低体重<50kg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】）。
联合应用本品与P-gp抑制剂 格卡瑞韦/哌仑他韦 固定剂量方制剂显示出会增加达比加群的暴露量，并可能增加出血风险。
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】）。
在一项预防卒中眼膜房颤或人患者的亚组研究中，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（H_2）-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	主要： • 中度肾功能损害（CrCL 30～50 mL/min） • 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】） 次要： • 低体重（<50 kg）
药效学相互作用	• 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	• 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。
本品不需要常规凝血监测。但是，达比加群相关凝血试验可能有助于避免在其他危险因素存在时过比加群的过高暴露。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），蛇静脉凝血时间（ECT）和活化部分凝血活酶时间（aPTT）可提供有效的信息，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。如果在成人患者中无法检测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】）。
急性脑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成人正常上限，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酯血药浓度，因此应谨慎使用该药物（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。
抗确脂综合征患者
抗磷脂综合征患者（特别是抗磷脂抗体呈三重阳性时）的血栓栓塞事件风险增加。
虽然本品对于治疗和预防静脉血栓栓塞症的疗效被确认，但尚未在抗磷脂综合征患者亚群中进行专门研究。
因此，建议抗磷脂综合征患者在使用本品前应仔细考虑所有治疗的选择（包括标准治疗，如维生素K拮抗剂）。
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。在因颤进行导管消融的患者中，可维持本品治疗（150mg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，对于成人患者可使用本品的特定逆转药物（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小时恢复本品治疗。
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，可使用本品的特定逆转药物（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，则应即给予治疗。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加增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（CrCL30~50mL/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高风险因素的患者
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（参见【临床试验】）中，本品110mg每日两次、本品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、骑自行车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，而且胎仔发育性增加。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的成人非瓣膜性房颤患者（NVAF）的卒中和体循环栓塞（SEE）：尚未在18岁以下患有非瓣膜性房颤的患者中对使用本品预防卒中和全身性栓塞进行研究。不建议在18岁以下患者中使用本品治疗该适应症。
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：18岁以下患者使用本品治疗急性DVT和/或PE以及预防相关死亡这一适应症尚未进行注册。18岁以下患者使用本品预防复发性DVT和/或PE以及相关死亡这一适应症尚未进行注册。
【老年用药】
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的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、地西卉定）、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、右旋糖酐、磺吡酮（参见【注意事项】）。
从III期研究RE-LY效果的房颤患者的有限数据观察到，无论本品还是华法林，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效果的房颤患者的数据（参见【临床试验】）观察到，无论本品还是华法林，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，联合使用本品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AUCτ,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AUCτ,ss和$C_{max,ss}$达现30%至40%的增加（参见【注意事项】（参见下面ASA的段落）。
乙酰水杨酸（ASA）：曾有一项临床I期研究在房颤患者中考察了本品和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325mgASA和本品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150mg本品每日两次合并用药，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：用于国手术期间短期镇痛治疗的NSAIDs与本品联合给药，已显示与出血风险增高无关。在RE-LY研究中，长期使用

NSAIDs会使本品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。在本品治疗期间常规使用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：末对LMWH（如依诺肝素）和本品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天转为本品，依诺肝素最后一次给药24小时后的比切口处肝素暴露量稍微低于本品单独给药后（单次剂量220mg）。依诺肝素预治疗后给予本品后观察到的抗FXa/FIIa活性高于本品单独给药后。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。依诺肝素预治疗未使其他达比加群相关其凝血检查产生显著变化。

本品和达比加群在术前过渡期也相关的相互作用

本品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

达比加群酯是外排转运体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、替格瑞洛和格卡瑞韦/哌仑他韦固定剂量复方制剂等）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，要求进行密切观察临床出血风险（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、维拉帕米、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】）。

胺碘酮：胺碘酮单次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%，胺碘酮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%。胺碘酮不影响本品达峰时间、终末半衰期和平均停留时间（参见【注意事项】）。禁止本品与全身性酮康唑联合使用（参见【禁忌】）。

决奈达隆：当同时给予本品和决奈达隆时，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$AUC_{0-\infty}$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。禁忌本品与决奈达隆联合使用。

胺碘酮：当本品（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】）。

在本品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%），该效应则快次下降。

当本品与维拉帕米给药间隔两个小时给药，达比加群总体暴露量的AUC和C_{max}可分别增至1.73倍和1.95倍（+73%和95%）。在给予90mg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%）。

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

与本品单独给药相比，90mg的替格瑞洛一天两次（维持剂量）与110mg本品同时用药后，导致达比加群的AUCτ,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，预计与胺碘酮和环孢素相似效果：

伊曲康唑和环孢素，这些药物禁止与本品同时使用（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素相似。尚未在临床上对本品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。

治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。应当谨慎本品与治沙康唑联合使用。

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：在本品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，因此不建议与本品联合使用。

P-gp底物

地高辛：在一项纳入24例健康人的研究中，当本品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。

胃内叶酸：

洋托拉唑：当本品与洋托拉唑联合使用时，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。临床研究中曾经将洋托拉唑和其他质子泵抑制剂（PPI）与本品联合使用，并未观察到对本品疗效方面的影响。

雷尼替丁：雷尼替丁与本品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】），即便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。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逆转排泄，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，可使用括抗本品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”，“手术部”。

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塞亲反弹的潜在风险数据有限。给予了这些逆转药物后，抗凝检测可能不可测，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，大出血发生后，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】）。

【临床试验】

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）的卒中和体循环栓塞（SEE）：

本品临床疗效的证据源自RE-LY研究（长期抗凝治疗的随机评价），这是一项在伴有中度至高度卒中和SEE风险的房颤患者中开展的本品2种设剂量（110mg和150mg每日两次）与开放华法林比较的多中心、多国、随机平行研究。本项研究的主要目的是确定本品在减少复合终点卒中和SEE方面是否非劣效于华法林。同时分析其统计优效性。

RE-LY研究中，共有18,113例患者被随机分组，平均年龄为71.5岁，CHADS$_2$评分平均为2.1。患者人群中有64%为男性、70%为白种人、16%为亚洲人。对于随机化分配到华法林组的患者，治疗窗（INR2.0～3.0）内时间（TTR）平均百分比为64.4%（中位TTR 67%）。

RE-LY研究显示，本品110mg组中使用两次在预防房颤患者卒中和SEE方面不劣于华法林，同时降低颅内出血（ICH）、总体出血和大出血风险。与华法林相比，150mg每日使用两次的剂量，显著降低缺血性卒中、出血性卒中、血管性死亡、颅内出血和总体出血的风险。该剂量的大出血发生率与华法林相当。使用本品110mg每日两次和150mg每日两次与华法林相比心肌梗死发生率略增加但无统计学差异（分别为风险比1.29；p=0.0929和风险比1.27；p=0.1240）。INR监测情况趋差，本品相比华法林的获益趋明显。

表6～8列出了总体人群中关键结果的详细信息：

表6 RE-LY研究期间首次发生卒中或SEE（主要终点）的分析（随机集）

	达比加群酯110mg，每日两次	达比加群酯150mg，每日两次	华法林
随机化的受试者	6,015	6,076	6,022
卒中和/或SEE			
事件数量（年化事件率（%））	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
相对于华法林的风险比（95%CI）	0.89 (0.73,1.09)	0.65 (0.52,0.81)	
优效性p值	p=0.2721	p=0.0001	

表7 RE-LY研究期间首次出现缺血性卒中或出血性卒中分析（随机集）

	达比加群酯110mg，每日两次	达比加群酯150mg，每日两次	华法林
随机化受试者人数	6,015	6,076	6,022
卒中			
事件数量（年化事件率（%））	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
相对于华法林的风险比（95%CI）	0.91 (0.74,1.12)	0.64 (0.51,0.81)	
p- 值	0.3553	0.0001	
SEE			
事件数量（年化事件率（%））	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
相对于华法林的风险比（95%CI）	0.71 (0.37,1.38)	0.61 (0.30,1.21)	
p- 值	0.3099	0.1582	
缺血性卒中			
事件数量（年化事件率（%））	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
相对于华法林的风险比（95%CI）	1.13 (0.89,1.42)	0.76 (0.59,0.98)	
p- 值	0.3138	0.0351	
出血性卒中			
事件数量（年化事件率（%））	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
相对于华法林的风险比（95%CI）	0.31 (0.17,0.56)	0.26 (0.14,0.49)	
p- 值	<0.0001	<0.0001	

表8 RE-LY研究中全因死亡和心血管死亡率方面生存分析（随机集）

	达比加群酯110mg，每日两次	达比加群酯150mg，每日两次	华法林
随机化受试者人数	6,015	6,076	6,022
全因死亡			
事件数量（年化事件率（%））	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
相对于华法林的风险比（95%CI）	0.91 (0.80,1.03)	0.88 (0.77,1.00)	
p- 值	0.1308	0.0517	
血管性死亡			
事件数量（年化事件率（%））	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
相对于华法林的风险比（95%CI）	0.90 (0.77,1.06)	0.85 (0.72,0.99)	
p- 值	0.2081	0.0430	

表9～10列出了相关亚群中主要有效性和安全性终点的结果：

在主要终点卒中和SEE方面，所有亚组（即年龄、体重、性别、肾功能、种族等）较华法林组的风险比均无明确的差异。

表9 各亚组卒中/SEE的风险比和95%CI

终点	达比加群酯110mg每日两次vs.华法林	达比加群酯150mg每日两次vs.华法林
年龄（岁）		
<65	1.10 (0.64,1.87)	0.51 (0.26,0.98)
65≤且<75	0.86 (0.62,1.19)	0.67 (0.47,0.95)
≥75	0.88 (0.66,1.17)	0.68 (0.50,0.92)
≥80	0.68 (0.44,1.05)	0.65 (0.44,1.02)
CrCL (ml/min)		
30≤且<50	0.89 (0.61,1.31)	0.47 (0.31,0.76)
50≤且<80	0.91 (0.68,1.20)	0.65 (0.47,0.88)
≥80	0.81 (0.51,1.28)	0.69 (0.43,1.12)

对于主要安全性终点大出血，治疗效果和年龄之间有相互作用。达比加群与华法林相比出血的相对风险随年龄增加。75岁以上患者的相对风险最高。联合抗血小板药物ASA或氯吡格雷，均会导致达比加群和华法林组大出血事件（MBE）发生率加倍。治疗效果与肾功能和CHADS$_2$评分亚组无显著相互作用。

表10 各亚组大出血的风险比和95%CI

终点	达比加群酯110mg每日两次vs.华法林	达比加群酯150mg每日两次vs.华法林
年龄（岁）		
<65	0.32 (0.18,0.57)	0.35 (0.20,0.61)
65≤且<75	0.71 (0.56,0.89)	0.82 (0.66,1.03)
≥75	1.01 (0.84,1.23)	1.18 (0.98,1.43)
≥80	1.14 (0.86,1.51)	1.35 (1.03,1.76)
CrCL (ml/min)		
30≤且<50	1.02 (0.79,1.32)	0.94 (0.73,1.22)
50≤且<80	0.75 (0.61,0.92)	0.90 (0.74,1.09)
≥80	0.59 (0.43,0.82)	0.87 (0.65,1.17)
服用ASA	0.84 (0.69,1.03)	0.97 (0.79,1.18)
服用氯吡格雷	0.89 (0.55,1.45)	0.92 (0.57,1.48)

除RE-LY试验外，一项国际、非干预性研究（GLORIA-AF）在真实世界中前瞻性地收集了（在其第二阶段）新诊断的接受达比加群酯治疗的NVAF患者的安全性和有效性数据。研究包括4,859例接受达比加群酯治疗的患者（用药剂量依照当地临床实践和处方；55%的患者接受150mg—天两次治疗，43%接受110mg—天两次治疗，2%接受75mg—天两次治疗）。患者随访时间为2年。平均CHADS$_2$和HAS-BLED评分分别为1.9和1.2，相比之下，RE-LY中的平均CHADS$_2$和HAS-BLED评分别为2.1和1.3。治疗期间，平均随访时间为18.3个月，大出血的发生率为0.97/100PY，报告的危及生命的出血发生率为0.46/100PY，颅内出血的发生率为0.17/100PY,消化道出血的发生率为0.60/100PY,卒中的发生率为0.65/100PY。此外，在一项非干预性研究[Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164]中的134,000余例美国老年NVAF患者中（治疗中随访时间超过37,500患者年），与华法林相比，达比加群酯治疗（84%的患者接受150mg—天两次治疗，16%的患者接受75mg—天两次治疗）与缺血性卒中（风险比0.80, 95%置信区间[CI]0.67-0.96）,颅内出血（风险比0.34;CI0.26-0.46)死亡（风险比0.86, CI0.77-0.96)等风险降低在统计学上显著相关，并与消化道出血风险升高相关（风险比1.28,CI1.14-1.44）。大出血事件率基本相当（风险比0.97,CI0.88-1.07)。这些真实世界环境中的观察结果与达比加群酯在针对此适应症的RE-LY试验中确立的安全性和疗效特征一致。

在一项探索性研究中，测试了2种黄酒道症状（GIS）管理策略的有效性：餐后30分钟内服用本品和每日添加40mg洋托拉唑。共计n = 1067名接受本品的患者入选研究；其中117名患者出现胃肠道症状，被随机分入2个治疗组：

2种初始管理策略（餐后服用本品和每日添加40mg洋托拉唑）在55%的报告胃肠道症状的患者中可完全缓解主要胃肠道症状（餐后服用本品：55.9%；洋托拉唑：67.2%）。

作为一种胃肠道症状管理策略，每日添加40mg洋托拉唑在4周治疗后67.2%的患者症状完全好转，而餐后服用本品使55.9%的患者的症状完全好转。为期1周的治疗后，洋托拉唑组中51.7%的与餐后服用本品组中39.0%的患者的症状完全好转。

4周的初始策略后未实现完全应答的患者另外接受备选策略（即合并策略），再治疗4周。4周的合并管理策略（总治疗时长8周）后，12/14 (85.7%) 试验前半部分中接受餐后本品的患者和12/15 (80.0%) 试验前半部分服用洋托拉唑的患者报告完全或部分有效。

最后，92 (78.6%) 名患者(79名患者完全有效，13名患者部分有效) 使用2种胃肠道症状管理策略后出现阳性结局，包括餐后服用本品组的45名患者 (39名患者完全有效 + 6 名患者部分有效) 和洋托拉唑组的47名患者 (40名患者完全有效+ 7名患者部分有效)。

进行房颤导管消融的患者

在704名接受稳定抗凝剂治疗的患者中进行一项采用设盲、中心判定终点评估的前瞻性、随机、开放性、多中心、探索性研究（RE-CIRCUIT）。研究比较了因阵发性或持续性房颤进行导管消融的患者中的150mg每日两次不间断本品治疗与不间断国际标准化估值调整的华法林治疗。在704名入选研究的患者中，317名患者在不间断达比加群治疗期间进行房颤消融，318名患者在不间断华法林治疗期间进行房颤消融。所有患者在导管消融前进行经食管超声心动图（TEE）。本品组中5 (1.6%) 名患者和华法林组中22 (6.9%) 名患者发生主要结局（根据ISTH标准判定的大出血）（风险差异 -5.3%；95%置信区间 -8.4, -2.2；P = 0.0009）。从消融至消融后8周，本品组中未出现卒中/体循环栓塞/TIA（复合）事件，华法林组中出现1例卒中事件（TIA）。在本品组中，MBE和血栓栓塞事件（卒中/体循环栓塞/TIA）的复合发生率较低（1.6%)对比23 [7.2%]名患者)。本探索性研究证明，在消融情况下，与国际标准化估值调整的华法林相比，本品的大出血率具有统计学显著的和临床有意义的下降，而卒中或体循环栓塞的发生率没有差异。

种族亚源

在印种人、非洲裔美国人、西班牙人、日本人或中国患者之间未观察到有临床相关的种族差异。

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：

两项多中心、随机化、双盲、平行分组、重复研究RE-COVER和RE-COVER II对有效性和安全性进行了研究。这两项研究对本品（150mg，每日两次）和华法林（目标INR2.0-3.0）治疗急性DVT和/或PE患者进行了比较。研究主要目的是确定就降低主要终点复发率而言，本品是否不劣于华法林，主要终点包括6个月治疗期内的复发性症状性DVT和/或PE，以及相关死亡。

在汇总的RE-COVER和RE-COVER II研究中，总共5,153例患者接受了随机分组，5,107例患者接受了治疗。

固定剂量达比加群持续治疗时间为174.0天，未进行凝血监测。在随机分配华法林组的患者中，达到治疗范围（INR 2.0-3.0）的中位时间为60.0天。

研究表明本品150mg每日两次治疗不劣于华法林（RE-COVER和RE-COVER II研究的非劣效性界值：风险差异3.6, 风险比2.75）。

表11 汇总研究RE-COVER 和 RE-COVER II 中直至治疗后阶段结束时的主要和次要疗效终点分析（VTE包括DVT和/或PE）

	达比加群酯150mg	华法林
接受治疗的患者，n (%)	2,553	2,554
复发性症状性VTE及相关死亡（年化事件率（%））	68 (2.7)	62 (2.4)
相对于华法林的风险比 (95%CI)	1.09 (0.77, 1.54)	
次要疗效终点		
复发性症状性VTE及全因死亡（年化事件率（%））	109 (4.3)	104 (4.1)
95%CI	3.52, 5.13	3.34, 4.91
症状性深静脉血栓形成（年化事件率（%））	45 (1.8)	39 (1.5)
95%CI	1.29, 2.35	1.09, 2.08
症状性肺栓塞（年化事件率（%））	27 (1.1)	26 (1.0)
95%CI	0.70, 1.54	0.67, 1.49
VTE相关死亡（年化事件率（%））	4 (0.2)	3 (0.1)
95%CI	0.04, 0.40	0.02, 0.34
全因死亡（年化事件率（%））	51 (2.0)	52 (2.0)
95%CI	1.49, 2.62	1.52, 2.66

种族亚源 (DVT/PE治疗)

在白种人、非裔美国人、西班牙人、日本人或中国人患者之间未观察到临床相关的种族差异。

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：

在以往接受过抗凝治疗的患者中进行了两项随机化、平行分组、双盲研究。华法林对照研究RE-MEDY入组了已接受3~12个月治疗并且仍有进一步抗凝治疗需求的患者，安慰剂对照研究RE-SONATE入组了已接受6~18个月维生素K拮制剂治疗的患者。

RE-MEDY研究的目的是，比较口服本品 (150mg, 每日两次) 与华法林 (目标INR2.0~3.0) 对于长期治疗和预防复发性症状性DVT和/或PE的安全性和有效性。总共2,866例患者接受了随机分配，2,856例患者接受了治疗。本品的持续治疗时间在6~36个月 (中位数534.0天)。对于被随机分配至接受华法林的患者，达到治疗范围 (INR 2.0~3.0) 的中位时间为64.9%。

RE-MEDY研究表明本品150 mg每日两次治疗不劣于华法林 (非劣效性界值：风险比2.85, 风险差异2.8)。

表12 显示了RE-MEDY研究的主要结果详细信息。

表12 RE-MEDY研究中直至治疗后阶段结束时的主要和次要疗效终点分析 (VTE包括DVT和/或PE)

	达比加群酯150mg	华法林
接受治疗的患者，n (%)	1,430	1,426
复发性症状性VTE和VTE相关死亡（年化事件率 (%)）	26 (1.8)	18 (1.3)
相对于华法林的风险比 (95%CI)	1.44 (0.78, 2.64)	
非劣效性界值	2.85	
18个月时发生事件的患者	22	17
18个月时的累积风险 (%)	1.7	1.4
相对于华法林的风险差异 (%)	0.4	
95%CI		
非劣效性界值	2.8	
次要疗效终点		
复发性症状性VTE和全因死亡（年化事件率 (%)）	42 (2.9)	36 (2.5)
95%CI	2.12, 3.95	1.77, 3.48
症状性深静脉血栓形成（年化事件率 (%)）	17 (1.2)	13 (0.9)
95%CI	0.69, 1.90	0.49, 1.55
症状性肺栓塞（年化事件率 (%)）	10 (0.7)	5 (0.4)
95%CI	0.34, 1.28	0.11, 0.82
VTE相关死亡（年化事件率 (%)）	1 (0.1)	1 (0.1)
95%CI	0.00, 0.39	0.00, 0.39
全因死亡（年化事件率 (%)）	17 (1.2)	19 (1.3)
95%CI	0.69, 1.90	0.80, 2.07

RE-SONATE研究的目的是，在已完成6~18个月VKA治疗的患者中，评价本品与安慰剂相比预防复发性症状性DVT和/或PE的优势。目标治疗为持续6个月的本品150mg、每日两次，无需进行监测。

RE-SONATE研究表明本品在预防复发性症状性DVT/PE事件 (包括原因不明的死亡) 方面优于安慰剂，治疗期间的风险从5.6%降低至0.4%（基于风险比的相对风险降低为92%) (p<0.0001)。主要终点与所有次要终点的所有后续分析与敏感性分析均表明本品优于安慰剂。

研究包括治疗完成后为期12个月的观察随访期。停用研究药物后，药效维持至随访期结束，表明本品的初始治疗效果非常持久。未观察到反弹效应。随访期结束时，采用本品与安慰剂组患者的VTE事件发生率分别为6.9%和10.7% (风险比0.61 (95%置信区间 (0.42, 0.88)，p=0.0082)。

表13显示了RE-SONATE研究主要结果的详细信息。

表13 RE-SONATE研究中直至治疗后阶段结束时的主要和次要疗效终点分析 (VTE包括DVT和/或PE)

	达比加群酯150mg	安慰剂
接受治疗的患者，n (%)	681	662
复发性症状性VTE以及相关死亡（年化事件率 (%)）	3 (0.4)	37 (5.6)
相对于安慰剂的风险比 (95%CI)	0.08 (0.02, 0.25)	
p- 值	<0.0001	
次要疗效终点		
复发性症状性VTE和全因死亡（年化事件率 (%)）	3 (0.4)	37 (5.6)
95%CI	0.09, 1.28	3.97, 7.62
症状性深静脉血栓形成（年化事件率 (%)）	2 (0.3)	23 (3.5)
95%CI	0.04, 1.06	2.21, 5.17
症状性肺栓塞（年化事件率 (%)）	1 (0.1)	14 (2.1)
95%CI	0.00, 0.82	1.16, 3.52
VTE相关死亡（年化事件率 (%)）	0 (0)	0 (0)
95%CI	0.00, 0.54	0.00, 0.56
不明原因的死亡（年化事件率 (%)）	0 (0)	2 (0.3)
95%CI	0.00, 0.54	0.04, 1.09
全因死亡（年化事件率 (%)）	0 (0)	2 (0.3)
95%CI	0.00, 0.54	0.04, 1.09

种族亚源 (DVT/PE预防)

在白种人、非裔美国人、西班牙人、日本人或中国人患者之间未观察到临床相关的种族差异。

具有人工机械心脏瓣膜的患者预防血栓栓塞的临床试验

一项随机临床试验共对252例最近进行了机械瓣膜置换术（即当前处于住院期内）的患者和在超过3个月之前接受机械性心脏瓣膜置换术的患者采用本品和华法林治疗的情况进行了调查。与华法林相组比，达比加群组具有更多的血栓栓塞事件（主要为卒中和症状性/非症状性人工瓣膜血栓）和更多的出血事件。在术后早期患者中，大出血主要表现为出血性心包积液，尤其是在心脏瓣膜置换术后较早 (第3天) 开始本品治疗的患者。因此，植入人工机械心脏瓣膜的患者禁用本品。参见【禁忌】。

【药理毒理】

药理作用

达比加群及其乙酰氧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，为人体最大推荐剂量MRHD300mg/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) 时胚胎数减少、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。国产剂型生殖毒性研究，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MRHD300mg/天暴露量的3.6倍和6倍 (基于AUC)。

【药代动力学】

口服给药后，达比加群酯迅速且完全转化为达比加群，后者是达比加群酯在血浆中的活性成份。前体药物达比加群酯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。本品口服给药后达比加群的绝对生物利用度约为6.5%。健康志愿者口服本品后，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

有研究评估了本品的术后吸收情况。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，且无明显的血浆浓度峰值出现。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，达比加群酯吸收迅速，在给药后2小时血浆浓度达到峰值水平。

进食不会影响本品的生物利用度，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本品生物利用度的增高。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

普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。

生物转化

达比加群可经由共轭反应形成具有药理学活性的乙酰氧糖醛酸苷共轭产物。共有1-O、2-O、3-O和4-O-乙酰氧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%。仅可通过高解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。

消除

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指数下降，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14所示，半衰期在肾功能损害时会出现延长。

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%。

特殊人群

肾功能损害

在一项明临床研究中，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) 的成人志愿者中口服本品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 (CrCL10～30mL/min) 的成人志愿者中，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14 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) 且无房颤的成人患者中进行了研究。透析速度为700mL/min，时间为4小时，血流速度为200mL/min或350~390mL/min。结果显达比加群浓度的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线性。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68.4mL/min。近一半 (45.8%) RE-LY患者的CrCL在50～80mL/min之间。与无肾功能损害的患者 (CrCL≥80mL/min) 相比，中度肾功能损害的患者 (CrCL在30~50mL/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研究中的中位CrCL为100.3mL/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>80mL/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1.7倍和3.4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99.0mL/min和99.7mL/min。在RE-MEDY和RE-SONATE研究中，分别有22.9%和22.5%的患者的CrCL>50~<80mL/min，4.1%和4.8%的患者的CrCL在30~50mL/min之间。

老年人

国研究中，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≥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%。大多数研究者 (80.8%) 体重介于50～100kg范围内，并未发现明显差异 (参见【注意事项】)。体重轻于50kg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男性房颤患者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是外排转运体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】)。当达比加群酯与P-gp的底物地高辛联合使用时，未观察到药代动力学相互作用。达比加群和前体药物达比加群酯都不是具有临床相关性的P-gp诱导剂。

体外相互作用研究未发现对或对细胞色素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，未发现本品治疗和以下活性物质有相互作用：阿托伐他汀 (CYP3A4) 和双氯芬酸 (CYP2C9)。

【贮藏】密封，不超过25℃干燥处保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装，30粒/瓶。

【有效期】36个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YBH21062024

【批准文号】(1) 110mg：国药准字H20244963；(2