

甲苯磺酸艾多沙班片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

A.提前停用本品将使缺血性事件风险升高：

在无充分的替代抗凝治疗的情况下，提前停用任何口服抗凝剂，将使缺血性事件风险升高。如果因病理性出血或已完成治疗之外的原因而停用本品时，需考虑给予另一种抗凝剂。

B.脊柱/硬膜外血肿：

在接受硬膜外麻醉或脊椎穿刺时接受艾多沙班治疗的患者中可能发生脊柱/硬膜外血肿。这些血肿可能导致长期或永久性瘫痪。在安排患者接受脊柱手术时需考虑这些风险。可能使这些患者发生硬膜外或脊柱血肿风险升高的因素包括：使用留置导管；同时使用影响止血的其他药物，例如非甾体类抗炎药（NSAIDs）、血小板抑制剂、其他抗凝剂；创伤性或反复的硬膜外或脊椎穿刺史；脊柱畸形或脊柱手术史。艾多沙班给药与椎管内手术的最佳间隔时间尚不清楚（参见[注意事项]）。

需对患者进行密切观察，以发现神经功能损伤的体征及症状。如果发现神经功能损伤，必须进行紧急治疗。对于已经或即将接受抗凝治疗以预防血栓的患者，在进行硬膜外麻醉或脊椎穿刺前应进行获益与风险评估（参见[注意事项]）。

【药品名称】

通用名称：甲苯磺酸艾多沙班片

英文名称：Edoxaban Tosilate Tablets

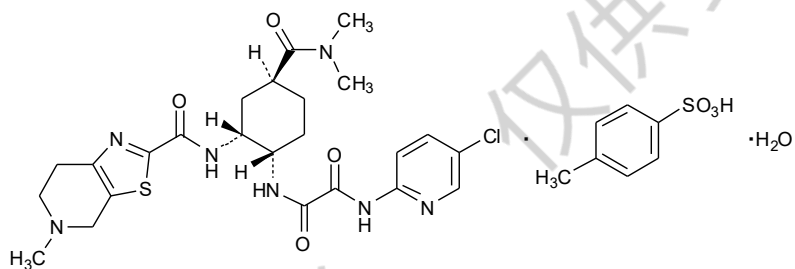
汉语拼音：Jiabenhuangsuān Aiduoshābān Piàn

【成份】

本品活性成份为甲苯磺酸艾多沙班。

化学名称：N-(5-氯吡啶-2-基)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(N, N-二甲氨甲酰基)-2-(5-甲基-4, 5, 6, 7-四氢[1, 3]噻唑并[5, 4-c]吡啶-2-甲酰胺基)环己基]草酰胺，单(4-甲基苯磺酸盐)一水合物

化学结构式：



分子式： $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量：738.27

辅料：淀粉水解寡糖，预胶化淀粉，交联聚维酮（XL），交联聚维酮（CL-F），羟丙纤维素，硬脂酸镁，薄膜包衣预混剂。

【性状】本品为粉色，圆形，双凸薄膜衣片，一面刻有 E2。

【适应症】

1. 用于伴有一个或多个风险因素（如充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、既往卒中或短暂性脑缺血发作（TIA）病史）的非瓣膜性房颤（NVAf）成人患者，预防卒中和体循环栓塞。

2. 用于治疗成人深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE），以及预防成人深静脉血栓和肺栓塞复发。（血液动力学不稳定的 PE 患者用药参见【注意事项】）。

【规格】

30mg（按 $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S$ 计）

【用法用量】

用法

口服，本品可与食物同服，也可以单独服用。（参见【药代动力学】）。

剂量

预防卒中和体循环栓塞

艾多沙班推荐剂量为 60 mg，每日一次。

非瓣膜性房颤（NVAf）患者采用艾多沙班治疗时应长期使用。

治疗深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE），预防复发性深静脉血栓和肺栓塞（静脉血栓栓塞，VTE）

艾多沙班推荐剂量为 60 mg，每日一次，经初始非口服抗凝剂治疗至少 5 天后开始给药。不得同时给予艾多沙班和非口服抗凝剂。

在谨慎评估治疗获益和出血风险之后，应根据个体情况确定治疗深静脉血栓、肺栓塞（静脉血栓栓塞，VTE）以及预防复发性 VTE 的持续时间（参见【注意事项】）。应基于一过性危险因素（如：近期接受手术、创伤、制动）进行短期治疗（至少 3 个月），并应基于永久性危险因素或者特发性 DVT 或 PE 进行较长时间的治疗。

对于非瓣膜性房颤（NVAf）和静脉血栓栓塞（VTE），存在一种或一种以上下列临床因素的患者中，艾多沙班的推荐剂量为 30 mg，每日一次：

中度或重度肾损害（肌酐清除率（CrCl）15~50mL/min）

低体重（ ≤ 60 kg）

与以下 P-糖蛋白（P-gp）抑制剂联合用药：环孢素、决奈达隆、红霉素或酮康唑。

表 1 NVAf 和 VTE（DVT 和 PE）患者中剂量总结

用药指南总结

推荐剂量		60 mg，每日一次。
存在一种或一种以上下列临床因素患者的推荐剂量：		
肾损害	中度或重度 ($CrCl\ 15\sim50\text{ mL/min}$)	30 mg，每日一次 ^注 。
低体重	$\leq 60\text{ kg}$	
P-gp 抑制剂	环孢素，决奈达隆，红霉素，酮康唑	

注) 对于“非瓣膜性房颤患者的缺血性卒中和体循环栓塞的预防”，应根据患者的年龄和病情考虑减量至 15 mg，每日一次。（见【特殊人群>老年患者】）

对于吞咽困难的患者，可将本品碾碎并与水或者苹果泥混合，然后立即口服给药。或者，可将本品碾碎并悬浮于少量水中，立即通过预先用水冲洗的胃管输送（参见【药代动力学】）。本品碾碎后可在水和苹果泥中稳定保存 4 小时。

漏服剂量

如果发生漏服，患者应立即服用本品，并于次日继续每日服药一次。患者不得因漏服而在同一天服用两倍剂量。

从其他药物转换为本品或从本品转换为其他药物

NVAF 和 VTE 患者持续抗凝治疗非常重要。有些情况下需要调整抗凝治疗（表 2）。

表 2 药物转换

在 NVAF 和 VTE 的抗凝治疗中，从其他药物转换为本品		
原药物	转换为	推荐方法
维生素 K 拮抗剂 (VKA)	本品	国际标准化比值 (INR) ≤ 2.5 时，中止 VKA 并开始本品治疗。
除 VKA 外的口服抗凝剂 达比加群 利伐沙班 阿哌沙班	本品	中止达比加群、利伐沙班或阿哌沙班，下一次预定给予口服抗凝剂时，开始本品治疗。
非口服抗凝剂	本品	这些药物不得同时使用。 皮下注射抗凝剂（即：低分子肝素 (LMWH)，磺达肝素）： 中止皮下注射抗凝剂，下一次预定皮下注射抗凝剂时，开始本品治疗。
		普通肝素 (UFH) 静脉给药： 中止输注，并于 4 小时后开始本品治疗。

在 NVAF 和 VTE 的抗凝治疗中，从本品转换为其他药物		
原药物	转换为	推荐方法

本品	VKA	从本品转换为 VKA 期间可能出现抗凝不充分。应确保转换为其他抗凝剂过程中持续充分的抗凝。 选择口服制剂：对于给药剂量为 60 mg 的患者，服用本品 30 mg，每日一次，同时使用适量的 VKA。 对于给药剂量为 30 mg 的患者（存在一种或一种以上下列临床因素：中度至重度肾损害（CrCl 15~50 mL/min）、低体重或与某种 P-gp 抑制剂联合用药），服用本品 15 mg，每日一次，同时使用适量的 VKA。 患者不应为了迅速达到稳定的 INR（2~3），而使用负荷剂量的 VKA。根据当地治疗实践，既往使用过 VKA 的患者推荐考虑维持剂量的 VKA，或推荐使用基于有效 INR 的 VKA 治疗方案。 一旦达到 INR ≥ 2.0，应中止本品给药。在开始本品与 VKA 联合治疗后 14 天内大部分患者（85%）能够达到 INR ≥ 2.0。14 天后，建议中止本品治疗，并继续调整 VKA 剂量，至 INR 达 2~3。 推荐在联合治疗的前 14 天内至少测定 INR 3 次，为尽可能降低本品对 INR 测定产生的影响，应在每日服用本品前测定。本品与 VKA 联合治疗使本品给药后 INR 升高达 46%。 选择非口服制剂：下一次预定给药时，中止服用本品，开始非口服抗凝剂和 VKA 治疗。达到稳定的 INR ≥ 2.0 时，须中止非口服抗凝剂，但继续 VKA 治疗。
本品	除 VKA 外的口服抗凝剂	下一次预定给药时，中止服用本品，开始非 VKA 抗凝剂治疗。
本品	非口服抗凝剂	这些药物不得同时使用。下一次预定给药时，中止服用本品，开始非口服抗凝剂治疗。

特殊人群

老年患者

通常情况下，无需减量（参见【药代动力学】）。

年龄 ≥ 80 岁，同时伴有一个或多个风险因素（如充血性心力衰竭、高血压、糖尿病、既往卒中或短暂性脑缺血发作（TIA）病史）的非瓣膜性房颤患者，且同时满足以下两种条件时，应考虑治疗获益和出血的风险，谨慎评估给药的适当性。必要时，应考虑口服 15mg 本品，每日一次。

* 伴有以下至少一种高出血风险因素：

肌酐清除率低（15~30 mL/min）；

重要部位或器官出血史（包括颅内出血、眼内出血和消化道出血）；

低体重（≤45 kg）；
长期使用非甾体抗炎药（NSAIDs）；
使用抗血小板药物。

* 由于以上高出血风险因素，不能应用常规剂量的本品或其他口服抗凝药的获批剂量

肾损害

在开始本品治疗前，应计算 CrCl 来评估所有患者的肾功能，以排除终末期肾病患者（即，CrCl < 15 mL/min），并为在 CrCl 15~50 mL/min 患者（30 mg，每日一次）^注和 CrCl > 50 mL/min 患者中（60 mg，每日一次）正确使用本品剂量提供指导以及决定是否在 CrCl 升高患者中使用本品（参见【注意事项】）。

注）对于肌酐清除率≥15mL/min 和<30mL/min 的“非瓣膜性房颤成人患者的卒中和体循环栓塞的预防”，应根据患者的年龄和病情考虑减量至 15 mg，每日一次。（见【特殊人群>老年患者】）

在治疗期间怀疑肾功能有变化（如，低血容量、脱水和与某些药物联合使用时）时，应评估肾功能。

本品临床开发过程中，用 Cockcroft-Gault 法评估肾功能（CrCl 单位 mL/min）。公式如下：

肌酐（μmol/L）：

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{年龄[岁]}) \times \text{体重[kg]} (\times 0.85, \text{女性})}{\text{血清肌酐}[\mu\text{mol/L}]}$$

肌酐（mg/dL）：

$$\frac{(140 - \text{年龄[岁]}) \times \text{体重[kg]} (\times 0.85, \text{女性})}{72 \times \text{血清肌酐}[\text{mg/dL}]}$$

本品治疗前和治疗过程中推荐采用本方法评估患者 CrCl。

轻度肾损害（CrCl > 50~80 mL/min）患者，本品推荐剂量为 60 mg，每日一次。

中度至重度肾损害（CrCl 为 15~50 mL/min）^注患者，本品推荐剂量为 30 mg，每日一次（参见【药代动力学】）。

注）对于肌酐清除率≥15mL/min 和<30mL/min 的“非瓣膜性房颤成人患者的卒中和体循环栓塞的预防”，应根据患者的年龄和病情考虑减量至 15 mg，每日一次（见【特殊人群>老年患者】）。

患有终末期肾病（ESRD）（CrCl < 15 mL/min）或透析患者，不推荐使用本品（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

肝损害

伴凝血障碍和临床相关出血风险的肝病患者禁用本品（参见【禁忌】）。

重度肝损害患者不推荐使用本品（参见【注意事项】和【药代动力学】）。

轻度至中度肝损害患者，推荐剂量为 60 mg，每日一次（参见【药代动力学】）。轻度至中度肝损害患者应慎用本品（参见【注意事项】）。

临床研究未纳入肝酶升高（谷丙转氨酶（ALT）/谷草转氨酶（AST） $>2 \times$ 正常值上限（ULN））或总胆红素 $\geq 1.5 \times$ ULN 的患者。因此，该人群应慎用本品（参见【注意事项】和【药代动力学】）。开始本品治疗前应检查肝功能。

体重

体重 ≤ 60 kg 的患者，推荐剂量为 30 mg，每日一次（参见【药代动力学】）。目前尚未针对体重 <40 kg 接受 60 mg 或 30mg 每日一次的患者进行疗效和安全性临床研究。

对于体重 ≤ 45 kg 的“非瓣膜性房颤成人患者的卒中和体循环栓塞的预防”，应根据患者的年龄和病情考虑减量至 15 mg，每日一次。（见【特殊人群>老年患者】）

性别

无需减量（参见【药代动力学】）。

本品与 P-gp 抑制剂合用

本品和 P-gp 抑制剂（环孢素、决奈达隆、红霉素或酮康唑）合用的患者，推荐本品剂量为 30 mg，每日一次（参见【药物相互作用】）。

与胺碘酮、奎尼丁或维拉帕米合用的患者无需减少本品剂量（参见【药物相互作用】）。

本品与其他 P-gp 抑制剂（包括 HIV 蛋白酶抑制剂）合并用药的情况未进行研究。

儿童人群

本品在 0 至 18 岁的 VTE(PE 和/或 DVT)儿童及青少年患者中的疗效尚未确定，因此不建议在该人群中用药。

接受心脏复律的患者

需要心脏复律的患者可以开始或继续服用本品。对于既往未接受过抗凝剂治疗、经食道超声心动图（TEE）引导进行心脏复律的患者，应至少在心脏复律前 2 小时开始服用本品，以确保充分抗凝。心脏复律应在手术当天服用本品后 12 小时内进行。

对于所有接受心脏复律的患者：在进行心脏复律前应确认患者已按处方服用本品。接受心脏复律患者应依照已有的抗凝治疗指南确定治疗开始时间和治疗时长。

【不良反应】

安全性特征总结

艾多沙班的安全性特性是基于两项 3 期研究（21,105 例 NVAf 患者和 8,292 例 VTE（DVT 和 PE）患者）和上市后经验。

最常见的不良反应是鼻衄（7.7%）、血尿（6.9%）和贫血（5.3%）。

出血可能发生在任意部位，可能为重度甚至致死（参见【注意事项】）。

ENGAGE AF-TIMI 48 研究中，艾多沙班 60mg 剂量最常见的不良反应之一为肝功能异常，艾多沙班与华法林比较，不良反应发生率分别为 4.8%和 4.6%。

艾多沙班 60 mg 组，ENGAGE AF-TIMI 48 研究有 15 例（0.2%）患者出现严重性不良事件-间质性肺病(ILD)，华法林组为 7 例(0.1%)。两组中的许多患者存在使用胺碘酮或合并感染性肺炎的混杂因素，而既往报道认为胺碘酮与 ILD 相关。整个试验期间，本品 60mg 剂量组和华法林组分别有 5 例和 0 例 ILD 死亡病例。尚未确立艾多沙班和 ILD 之间的相关性。

不良反应列表

表 3 列出了两项关键 3 期研究中 VTE 和 NVAf 两个适应症的患者发生的不良反应和上市后发现的不良反应。按 MedDRA 系统器官分类（SOC）和发生频率，将不良反应分类如下：

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）；不详（根据现有数据无法估计）。

表 3 NVAf 和 VTE 患者不良反应列表

系统器官分类	发生频率
血液与淋巴系统疾病	
贫血	常见
血小板减少	偶见
免疫系统疾病	
超敏反应	偶见
速发过敏反应	罕见
过敏性水肿	罕见
神经系统疾病	
头晕	常见
头痛	常见
颅内出血（ICH）	偶见
蛛网膜下腔出血	罕见
眼部疾病	
结膜/巩膜出血	偶见
眼内出血	偶见
心脏疾病	
心包出血	罕见
血管疾病	
其它出血	偶见
呼吸、胸及纵隔疾病	
鼻衄	常见

咯血	偶见
胃肠道疾病	
下消化道出血	常见
上消化道出血	常见
口腔/咽部出血	常见
恶心	常见
腹痛	常见
腹膜后出血	罕见
肝胆疾病	
血胆红素升高	常见
γ -谷氨酰转移酶升高	常见
血液碱性磷酸酶升高	偶见
转氨酶升高	偶见
皮肤及皮下组织疾病	
皮肤软组织出血	常见
皮疹	常见
瘙痒	常见
荨麻疹	偶见
肌肉骨骼及结缔组织疾病	
肌内出血（不伴有筋膜室综合征）	罕见
关节内出血	罕见
肾脏及泌尿系统疾病	
肉眼可见的血尿/尿道出血	常见
抗凝药相关性肾病	不详
生殖系统及乳腺疾病	
阴道出血 ¹	常见
全身性疾病及给药部位疾病	
穿刺部位出血	常见
检查	
肝功能检查异常	常见
损伤、中毒及手术并发症	
手术部位出血	偶见
硬膜下出血	罕见
手术出血	罕见

¹ 报告率基于临床研究中的女性人群。阴道出血在 50 岁以下女性患者中常见，但在 50 岁以上女性患者中偶见。

特殊关注的不良反应

出血性贫血

根据药理作用机制，本品可能增加组织器官隐血或明显出血风险，进而导致出血后的贫血。体征、症状和严重程度（包括致死性结果）因出血部位、级别或程度和/或贫血而不同（参见【药物过量】）。

临床研究显示，与 VKA 治疗相比，接受艾多沙班长期治疗的患者出现粘膜出血（如鼻衄、胃肠道出血、泌尿生殖系统出血）和贫血较常见。因此，除进行充分的临床观察之外，对血红蛋白/红细胞压积的实验室检查结果做出恰当判断，可有助于发现隐匿性出血。某些患者组的出血风险可能升高，如，无法控制的重度动脉高压患者和/或正在接受影响止血的合并治疗患者（参见【注意事项】）。月经出血可能增多和/或时间延长。出血并发症可能表现为虚弱、苍白、头晕、头痛或不明原因的肿胀、呼吸困难和不明原因的休克。据报道，本品的已知并发症可继发于重度出血，如血流灌注不足导致的筋膜室综合征和肾衰竭或抗凝药相关性肾病。因此，评价任何抗凝治疗患者的病情时均应考虑出血的可能性。

【禁忌】

对本品活性成份或者其它辅料过敏的患者。

有临床明显活动性出血的患者。

伴有凝血障碍和临床相关出血风险的肝病患者。

具有大出血显著风险的病灶或病情，例如目前或近期患有胃肠道溃疡，存在出血风险较高的恶性肿瘤，近期发生脑部或脊椎损伤，近期接受脑部、脊椎或眼科手术，近期发生颅内出血，已知或疑似的食管静脉曲张，动静脉畸形，血管动脉瘤或重大脊椎内或脑内血管畸形。

无法控制的重度高血压。

除了转换为口服抗凝剂治疗，或给予维持中心静脉或动脉导管通畅所需剂量 UFH 的特殊情况之外，禁用任何其它抗凝剂的伴随治疗，例如 UFH、LMWH（依诺肝素、达肝素等）、肝素衍生物（磺达肝癸钠等）、口服抗凝剂（华法林、达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班等）。

妊娠和哺乳期妇女（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

本品 15 mg 不适用于单独使用，可能导致疗效不足，适用于从本品 30 mg（存在一种或一种以上导致暴露量升高的临床因素的患者；参见表 1，【用法用量】）转换为 VKA 过程中，与适量的 VKA 联合治疗以及对于“非瓣膜性房颤成人患者的缺血性卒中和体循环栓塞的预防”，应根据患者的年龄和病情考虑减量至 15 mg，每日一次（参见表 2，【用法用量】、【特殊人群>老年患者】）。

NVAF 患者停用本品将使卒中风险升高

在无充分的替代抗凝治疗的情况下，提前停用任何口服抗凝剂，将使缺血性事件风险升高。如果因病理性出血或已完成治疗之外的原因而停用本品时，需考虑给予另一种抗凝剂。

出血风险

艾多沙班增加出血风险,可导致严重、潜在致死性出血。与其他抗凝剂一样,建议出血风险增加的患者慎用本品。若出现重度出血,应中止本品给药(参见【特殊人群>老年患者】、【不良反应】和【药物过量】)。

临床研究显示,与 VKA 治疗相比,接受艾多沙班长期治疗的患者出现粘膜出血(如鼻衄,胃肠道出血,泌尿生殖系统出血)和贫血较常见。因此,除进行充分的临床观察之外,对血红蛋白/红细胞压积的实验室检查结果做出恰当判断,可有助于发现隐匿性出血。

几个亚组的患者(如下所述)出血风险增加。开始治疗后,密切监测这些患者的出血并发症和贫血的体征和症状(参见【不良反应】)。未知原因血红蛋白或血压下降时,应查找出血点。

在接受硬膜外麻醉或脊椎穿刺时接受艾多沙班治疗的患者中可能发生脊柱/硬膜外血肿。在安排患者接受脊柱手术时需考虑这些风险,并评价可能使这些患者发生硬膜外或脊柱血肿风险升高的因素。

采用标准实验室检查不能可靠地监测本品的抗凝作用。

尚无针对艾多沙班的特异性的拮抗剂(参见【药物过量】)。

血液透析不能显著改变艾多沙班的清除(参见【药代动力学】)。

老年患者

老年患者合用本品与乙酰水杨酸(ASA)具有潜在的较高出血风险(参见【药物相互作用】),应慎用。

对于伴有高出血风险的非瓣膜性房颤老年患者(≥ 80 岁),必要时考虑减少剂量。出血的风险可能会增加(见【特殊人群>老年患者】)。

肾损害

与肾功能正常受试者相比,轻度肾损害($\text{CrCl} > 50 \sim 80 \text{ mL/min}$)、中度肾损害($\text{CrCl} 30 \sim 50 \text{ mL/min}$)和重度肾损害($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ 但无需透析)受试者的血浆药时曲线下面积(AUC)分别增加 32%、74%和 72%(参见【用法用量】剂量调整)。

终末期肾病或透析患者,不推荐使用本品(参见【用法用量】和【药代动力学】)。

NVAF 患者的肾功能

与用药管理良好的华法林治疗相比,在 CrCl 升高的情况下,艾多沙班的疗效有降低的趋势。因此,需谨慎评估患者的血栓栓塞和出血风险后,艾多沙班才可用于高肌酐清除率的 NVAF 患者。

肾功能评估:适用本品治疗的所有患者均应在治疗开始时和治疗中监测 CrCl (参见【用法用量】)。

肝损害

重度肝损害患者,不推荐使用本品(参见【用法用量】和【药代动力学】)。

轻度或中度肝损害患者应慎用本品(参见【用法用量】)。

临床研究未纳入肝酶升高（ALT/AST >2 x ULN）或总胆红素≥1.5 x ULN 的患者。因此，该人群应慎用本品（参见【用法用量】和【药代动力学】）。开始本品治疗前应检查肝功能。

推荐接受本品治疗 1 年以上的患者定期监测肝功能。

因手术及其他干预治疗而停药

如果为了降低手术或其他干预过程的出血风险而必须停止抗凝治疗，则必须在干预前的至少 24 小时停止使用本品，以降低出血风险。

在决定是否将某个干预过程延迟至艾多沙班最后一次给药 24 小时后时，必须权衡出血风险的升高与干预治疗的紧迫性。考虑到本品的抗凝治疗在 1~2 小时起效，在手术或其他干预过程之后，一旦确定已充分止血，应该立即重新使用本品。如果在手术干预期间或之后无法服用口服药物，考虑给予非口服抗凝剂，之后转换为口服本品，每日一次（参见【用法用量】）。

与其它影响止血的药物的相互作用

合并使用影响止血作用的药物可能增加出血风险。包括 ASA、P2Y₁₂ 血小板抑制剂、其他抗血栓药、溶栓治疗、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)或 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)和慢性非甾体类抗炎药(NSAIDs 类药物)（参见【特殊人群>老年患者】、【药物相互作用】）。

使用人工心脏瓣膜和中重度二尖瓣狭窄患者

尚未在伴有或不伴有房颤的人工心脏瓣膜患者和植入生物心脏瓣膜后的前 3 个月患者，或中、重度二尖瓣狭窄患者中进行过艾多沙班研究。因此，不推荐上述患者使用本品。

血液动力学不稳定的 PE 患者或需溶栓或肺动脉取栓术的患者

尚未在血流动力学不稳定或可能需要溶栓或肺动脉取栓术的 PE 患者中研究艾多沙班的安全性和疗效，因此不推荐将艾多沙班作为 UFH 的替代治疗用于此类 PE 患者。

抗磷脂综合征患者

包括艾多沙班在内的直接口服抗凝剂（DOACS）不推荐用于有血栓病史的抗磷脂综合征患者。艾多沙班治疗抗磷脂综合征患者可获得的数据有限。特别是对于（狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗 β₂-糖蛋白 I 抗体）三项阳性的患者，与维生素 K 拮抗剂治疗相比，DOACS 治疗可能会增加复发性血栓事件的发生率。

凝血参数实验室检查

尽管艾多沙班治疗不需要常规监测，但可通过校准的抗 Xa 因子定量测定来评估抗凝作用，在特殊情况下有助于临床决策，如药物过量和紧急外科手术（参见【药代动力学】）。

通过抑制 Xa 因子，艾多沙班延长标准凝血试验时间，如凝血酶原时间(PT)、INR 和活化部分凝血活酶时间（aPTT）。在预定治疗剂量下观测到的凝血试验时间变化很小，变异性程度高，并对监测艾多沙班的抗凝作用无意义。

对驾驶和机械操作能力的影响

本品对驾驶和机械操作能力无影响或几乎无影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

育龄妇女在接受艾多沙班治疗期间应采取避孕措施。

妊娠

尚未确定艾多沙班在孕妇中的安全性和疗效。动物研究显示有生殖毒性（参见【药理毒理】）。由于潜在的生殖毒性和内源的出血风险，且有证据表明艾多沙班可通过胎盘，故本品禁用于妊娠期妇女（参见【禁忌】）。

哺乳期

尚未确定艾多沙班在哺乳期妇女中的安全性和疗效。动物试验数据表明艾多沙班可分泌至乳汁。因此，本品禁用于哺乳期妇女（参见【禁忌】）。必须决定究竟是停止哺乳还是停止艾多沙班治疗。

生育力

尚未在人体中进行过评价艾多沙班对生育力产生影响的专门研究。在对雄性和雌性大鼠生育力所做的一项研究中，未观察到任何影响。（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

本品在 0 至 18 岁的 VTE(PE 和/或 DVT)儿童及青少年患者中的疗效尚未确定，因此不建议在该人群中用药。

在对 145 例接受 3 个月至最长 12 个月本品治疗的 18 岁以下儿科 VTE（PE 和/或 DVT）确诊患者进行的一项充分且良好对照研究中，尚未充分证明在儿童中的有效性。

在两项 3 期研究（Hokusai VTE PEDIATRICS 和 ENNOBLE-ATE）中对艾多沙班的安全性进行了评估，研究受试者为 18 岁以下患有 VTE（286 例患者，145 例接受艾多沙班治疗）和存在血栓形成事件风险的心脏病（167 例患者，109 例接受艾多沙班治疗）的儿童患者。总体而言，儿童中的安全性特征与成人患者人群相似。在接受艾多沙班治疗的 VTE 儿童患者中，总计有 16.6% 的患者出现不良反应。

【老年用药】

通常情况下，无需减量（参见【药代动力学】）。

对于年龄≥80 岁的非瓣膜性房颤患者，根据患者具体状况，且在符合特定标准的情况下，可考虑减量应用（参见【用法用量】）。

【药物相互作用】

艾多沙班主要在上消化道（GI）吸收。因此，增加胃排空和肠蠕动的药物或疾病可能减少艾多沙班的溶解和吸收。

P-gp 抑制剂

艾多沙班是外排转运蛋白 P-gp 的底物。药代动力学（PK）研究显示，艾多沙班与 P-gp 抑制剂（环孢素、决奈达隆、红霉素、酮康唑、奎尼丁或维拉帕米）

合并使用后，艾多沙班血浆浓度增加。艾多沙班与环孢素、决奈达隆、红霉素或酮康唑合并用药时剂量需减少至 30 mg，每日一次。临床数据表明，艾多沙班与奎尼丁、维拉帕米、或胺碘酮合并用药时，无需减少剂量（参见【用法用量】）。

尚未研究艾多沙班与其他 P-gp 抑制剂(包括 HIV 蛋白酶抑制剂)合并用药。

与以下 P-gp 抑制剂合并用药时，本品须使用 30 mg 每日一次的剂量：

环孢素：环孢素单剂量 500 mg 与艾多沙班单剂量 60 mg 合并用药后，艾多沙班的 AUC 和最大血药浓度（C_{max}）分别增加 73%和 74%。

决奈达隆：决奈达隆 400 mg 每日两次治疗 7 天，第 5 天合用单剂量艾多沙班 60 mg 显示，艾多沙班的 AUC 和 C_{max} 分别增加 85%和 46%。

红霉素：红霉素 500 mg 每日 4 次治疗 8 天，第 7 天合用单剂量艾多沙班 60 mg 显示，艾多沙班的 AUC 和 C_{max} 分别增加 85%和 68%。

酮康唑：酮康唑 400 mg 每日一次治疗 7 天，第 4 天合用单剂量艾多沙班 60 mg 显示，艾多沙班的 AUC 和 C_{max} 分别增加 87%和 89%。

与以下 P-gp 抑制剂合并用药时，推荐使用本品 60 mg 每日一次的剂量：

奎尼丁：奎尼丁 300 mg，第 1 天和第 4 天每日一次，第 2 天和第 3 天每日 3 次，第 3 天合用单剂量艾多沙班 60 mg，艾多沙班用药后 24 小时 AUC 和 C_{max} 分别增加 77%和 85%。

维拉帕米：维拉帕米 240 mg 每日一次治疗 11 天，第 10 天合用单剂量艾多沙班 60 mg 显示，艾多沙班的 AUC 和 C_{max} 约增加 53%。

胺碘酮：胺碘酮 400 mg 合用艾多沙班 60 mg 每日一次，AUC 升高 40%，C_{max} 升高 66%。该变化无临床意义。治疗 NVAf 的 ENGAGE AF-TIMI 48 研究显示，合用和未合用胺碘酮的受试者中疗效和安全性结果相似。

克拉霉素：克拉霉素 500 mg，每日两次治疗 10 天，第 9 天合用单剂量艾多沙班 60mg 显示，艾多沙班 AUC 和 C_{max} 分别约增加 53%和 27%。

P-gp 诱导剂

艾多沙班与 P-gp 诱导剂利福平合用导致艾多沙班平均 AUC 降低和半衰期缩短，其药效学作用也可能降低。艾多沙班与其他 P-gp 诱导剂（如，苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥或贯叶连翘）合用可导致艾多沙班血浆浓度下降。艾多沙班与 P-gp 诱导剂合用时应谨慎。

P-gp 底物

地高辛：艾多沙班 60 mg 每日一次（第 1 至 14 天）与地高辛 0.25 mg 每日两次（第 8 天和第 9 天）和 0.25 mg 每日一次（第 10 至 14 天）多次合用后，艾多沙班 C_{max} 升高 17%，达稳态时对 AUC 和肾清除率无显著影响。另外，艾多沙班对地高辛药代动力学(PK)影响的研究中，结果显示地高辛 C_{max} 升高约 28%，AUC 升高 7%。上述结果不具有临床意义。本品与地高辛合用时无需调整剂量。

抗凝剂、抗血小板药、NSAIDs 和 SSRIs/SNRIs

抗凝剂：因出血风险增加，艾多沙班禁止与其他抗凝剂合用（参见【禁忌】）。

ASA: 与单独用药相比, ASA (100 mg 或 325 mg) 与艾多沙班合用的出血时间延长。与高剂量 ASA (325 mg) 合用, 艾多沙班的稳态 C_{max} 和 AUC 分别增加 35% 和 32%。不推荐艾多沙班与高剂量 ASA (325 mg) 长期合用。与高于 100 mg 剂量的 ASA 合用须在医疗监护下进行。

在临床研究中允许与 ASA (低剂量 ≤ 100 mg/天)、其它抗血小板药物和噻吩并吡啶类药物合用, 与非合并用药相比, 大出血事件增加约 2 倍, 但艾多沙班和华法林组程度相似 (参见【注意事项】)。单次给药后或稳态时, 合用低剂量 ASA (≤ 100 mg) 不影响艾多沙班的峰值或总暴露量。

艾多沙班可与低剂量 ASA (≤ 100 mg/天) 合用。

血小板抑制剂: ENGAGE AF-TIMI 48 研究允许合并使用噻吩并吡啶类药物 (如, 氯吡格雷), 合并用药后临床相关出血风险增加, 但艾多沙班组出血风险低于华法林组 (参见【注意事项】)。

艾多沙班与双联抗血小板治疗或溶栓药联合治疗的经验有限。

NSAIDs: 与单独用药相比, 萘普生与艾多沙班合用的出血时间延长。萘普生对艾多沙班的 C_{max} 和 AUC 无影响。临床研究显示, 与 NSAIDs 药物合用导致临床相关出血增加。不推荐艾多沙班与 NSAIDs 药物长期合并使用。

SSRIs/SNRIs: 同其它抗凝剂一样, 因已报告的对血小板的影响, 与 SSRIs 或 SNRIs 合用, 存在患者出血风险升高的可能性。

艾多沙班对其它药物的影响

与艾多沙班合用后地高辛的 C_{max} 增加 28%; 但对 AUC 无影响。艾多沙班对奎尼丁的 C_{max} 和 AUC 无影响。

艾多沙班与维拉帕米合用后, 维拉帕米 C_{max} 和 AUC 分别下降 14% 和 16%。

【药物过量】

艾多沙班用药过量可能导致出血。用药过量的经验非常有限。

尚无对抗艾多沙班药效作用的特异性拮抗剂。

在艾多沙班药物过量时, 应尽早使用活性炭以降低其吸收。该建议基于药物过量标准治疗和类似化合物的已有的数据, 尚无艾多沙班临床研究项目针对使用活性炭降低艾多沙班吸收的专门研究。

出血的处理

如果接受艾多沙班的患者发生出血并发症, 应适当延迟艾多沙班的下一次给药时间, 或者应停药。艾多沙班半衰期约为 10-14 小时 (参见【药代动力学】)。应根据出血严重程度和部位给予个体化的处理方式。应根据需要采取适当的对症治疗, 例如机械压迫 (如针对重度鼻衄)、采用出血控制流程进行手术止血、补液和血流动力学支持、血液制品 (浓缩红细胞或新鲜冷冻血浆, 取决于相关的贫血或凝血异常) 或血小板。

对于不能通过输血或止血措施控制的危及生命的出血, 给予 50 IU/kg IV 因子凝血酶原复合物 (PCC), 在输注完 30 分钟后可逆转本品的作用。

还可使用重组人凝血因子 VIIa (r-FVIIa)。但是,接受艾多沙班治疗的患者中使用该制剂的临床经验有限。

根据当地实际情况,一旦出现大出血应请凝血专家会诊。

硫酸鱼精蛋白和维生素 K 不会影响艾多沙班的抗凝活性。

在接受艾多沙班治疗的患者中,尚无使用抗纤溶药(氨甲环酸,氨基己酸)经验,也无使用系统止血剂(去氨加压素、抑肽酶)有益的科学依据或用药经验。艾多沙班的血浆蛋白结合率较高,不易被透析。

【药理毒理】

药理作用

艾多沙班是 Xa 因子的选择性抑制剂,其抗凝血作用不需要抗凝血酶 III 的参与。艾多沙班可抑制游离的 Xa 因子和凝血酶原酶活性,并抑制凝血酶诱导的血小板聚集。对凝血级联反应中 Xa 因子的抑制可减少凝血酶生成、抑制血栓形成。

毒理研究

遗传毒性

艾多沙班及其人体特异性代谢产物 M-4 体外染色体畸变试验结果为阳性,Ames 试验、大鼠程序外 DNA 合成试验、人淋巴细胞微核试验、大鼠肝脏微核试验、大鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予艾多沙班剂量达 1000mg/kg/天(根据体表面积换算,相当于人给药剂量 60mg/天的 162 倍),未见生育力和早期胚胎发育毒性。

妊娠大鼠和妊娠兔经口给予艾多沙班,根据体表面积和 AUC 换算,分别达人体给药暴露量的 16 倍和 8 倍,未见胚胎胎仔生长发育毒性。艾多沙班在大鼠乳汁中分泌。

致癌性

小鼠连续 104 周经口给予艾多沙班剂量达 500mg/kg/天,暴露量(AUC)分别相当于临床剂量 60mg/天时人体暴露量(AUC)的 3 倍(雄性)和 6 倍(雌性),未见致癌性。大鼠连续 104 周经口给予艾多沙班剂量达 600/400mg/kg/天(雄性)和 200 mg/kg/天(雌性),暴露量分别相当于临床剂量 60mg/天时人体暴露量的 8 倍(雄性)和 14 倍(雌性),未见致癌性。

【药代动力学】

吸收

艾多沙班被吸收后 1~2 小时内达到血浆峰浓度。绝对生物利用度约为 62%。食物导致峰暴露出现不同程度增加,但对总暴露量的影响极小。ENGAGE AF-TIMI 48 和 Hokusai-VTE 研究中艾多沙班可与食物同服,也可以单独服用。pH 值为 6.0 或更高时,艾多沙班极难溶解。与质子泵抑制剂联合用药对艾多沙班暴露未产生有意义的影响。

一项纳入 30 名健康受试者的研究中, 60mg 碾碎片剂与苹果泥混合口服给药或者悬浮于水中通过鼻胃管给药的平均 AUC 值和 C_{max} 值, 与完整片剂具有生物等效性。由于艾多沙班具有可预测的、剂量依赖性的药代动力学特征, 本研究的生物利用度结果可能同样适用于本品较低剂量。

分布

呈双相分布。平均 (SD) 分布容积为 107 (19.9) L。

体外血浆蛋白结合率约为 55%。艾多沙班每日一次给药后未出现临床相关蓄积 (蓄积比 1.14)。3 天内达到稳态浓度。

生物转化

血浆中主要形式为艾多沙班原型药物。艾多沙班经水解作用 (由羧酸酯酶 1 介导)、偶联或 CYP3A4/5 介导的氧化作用进行代谢 (< 10%)。健康受试者中, 艾多沙班有三种活性代谢产物, 水解作用产生的主要代谢产物 (M4) 具有活性, 暴露量低于母体化合物的 10%。其他代谢产物的暴露量低于 5%。艾多沙班是外排性 P-gp 转运蛋白的底物, 但不是摄取转运蛋白的底物 (如, 有机阴离子转运多肽 OATP1B1、有机阴离子转运体 OAT1 或 OAT3 或有机阳离子转运体 OCT2)。其活性代谢产物是 OATP1B1 的底物。

清除

健康受试者中, 预估总清除率为 22 (±3) L/小时; 50%经肾脏清除 (11 L/小时)。肾清除率约占给药剂量的 35%。其余清除途径为代谢和胆汁/小肠排泄。口服给药的 t_{1/2} 为 10~14 小时。

线性/非线性

健康受试者中, 剂量在 15 mg~60 mg 范围内时, 艾多沙班的药代动力学近似呈剂量相关性。

特殊人群

老年患者

结合肾功能和体重, NVAf 患者关键性 3 期研究 (ENGAGE AF-TIMI 48) 的群体药代动力学分析显示, 年龄对艾多沙班的药代动力学无额外的临床显著性影响。

肾损害

与肾功能正常受试者相比, 轻度 (CrCl > 50~80 mL/min)、中度 (CrCl 30~50 mL/min) 和重度肾损害 (CrCl < 30 mL/min 但无需透析) 的受试者中血浆 AUC 分别增加 32%、74%和 72%。肾损害患者中, 代谢特征发生变化, 并形成较高数量的活性代谢产物。

无论肾功能如何, 艾多沙班血浆浓度与抗 Xa 因子活性呈线性相关。

腹膜透析的 ESRD 受试者总暴露量比健康受试者高 93%。

群体 PK 模型显示, 重度肾损害 (CrCl 为 15~29 mL/min) 患者中暴露量约为肾功能正常患者的 2 倍。

按 CrCl 分类的艾多沙班用于各适应症时的抗 Xa 因子活性见表 4。

表 4 按 CrCl 分类的艾多沙班抗 Xa 因子活性

艾多沙班 剂量	CrCl (mL/min)	艾多沙班 抗 Xa 因子活性 给药后 (IU/mL) ¹	艾多沙班 抗 Xa 因子活性 给药前 (IU/mL) ²
中位值[范围: 2.5%~97.5%]			
预防卒中和体循环栓塞: NVAf			
30 mg 一天一次	≥ 30 ~ ≤ 50	2.92[0.33~5.88]	0.53[0.11~2.06]
60 mg 一天一次 *	> 50 ~ ≤ 70	4.52[0.38~7.64]	0.83[0.16~2.61]
	> 70 ~ ≤ 90	4.12[0.19~7.55]	0.68[0.05~2.33]
	> 90 ~ ≤ 110	3.82[0.36~7.39]	0.60[0.14~3.57]
	> 110 ~ ≤ 130	3.16[0.28~6.71]	0.41[0.15~1.51]
	> 130	2.76[0.12~6.10]	0.45[0.00~3.10]
治疗 DVT 和 PE, 预防 DVT 和 PE (VTE) 复发			
30 mg 一天一次	≥ 30 ~ ≤ 50	2.21[0.14~4.47]	0.22[0.00~1.09]
60 mg 一天一次 *	> 50 ~ ≤ 70	3.42[0.19~6.13]	0.34[0.00~3.10]
	> 70 ~ ≤ 90	2.97[0.24~5.82]	0.24[0.00~1.77]
	> 90 ~ ≤ 110	2.82[0.14~5.31]	0.20[0.00~2.52]
	> 110 ~ ≤ 130	2.64[0.13~5.57]	0.17[0.00~1.86]
	> 130	2.39[0.10~4.92]	0.13[0.00~2.43]

* 因低体重≤ 60 kg 或采用特定 P-gp 抑制剂合并用药降低剂量至 30 mg。

1 给药后值, 相当于 C_{max} (艾多沙班给药后 1~3 小时采集给药后样本)

2 给药前值, 相当于 C_{min}

尽管艾多沙班治疗不需要常规监测, 但可通过校准的抗 Xa 因子定量测定来评估抗凝作用, 在特殊情况下艾多沙班暴露情况有助于临床决策, 如药物过量和紧急外科手术 (参见【注意事项】)。

4 小时血液透析疗程, 艾多沙班总暴露量降低小于 9%。

肝损害

轻中度肝损害患者的药代动力学和药效学与相应的健康对照组具有可比性。尚未在重度肝损害患者中进行艾多沙班研究 (参见【用法用量】)。

性别

考虑体重因素, NVAf 患者 3 期研究 (ENGAGE AF-TIMI 48) 的群体药代动力学分析显示, 性别对艾多沙班的药代动力学无额外的临床显著性影响。

种族

ENGAGE AF-TIMI 48 研究的群体药代动力学分析显示, 亚洲患者的峰暴露和总暴露量与非亚洲患者具有可比性。

体重

在 ENGAGE AF-TIMI 48 研究中，NVAf 患者的群体药代动力学分析显示，与高体重（84 kg）的患者相比，低体重（55 kg）患者中 C_{max} 和 AUC 分别增加 40% 和 13%。3 期临床研究中（NVAf 和 VTE 适应症），对于体重 ≤ 60 kg 的患者，艾多沙班剂量减少 50%，与华法林组相比，疗效相似，出血事件减少。

药代动力学/药效学关系

PT、INR、aPTT 和抗 Xa 因子与艾多沙班浓度呈线性相关。

【贮藏】密封，不超过 30℃ 保存。