

核准日期：2020年05月12日
修改日期：2020年05月27日



诗抗®

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：Apsaiban Pian

【成份】

本品主要成份为阿哌沙班
化学名称：1-（4-甲氧苄基）-7-氧代-6-[4-（2-氧代吡啶-1-基）苄基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑[3,4-c]-吡啶-3-甲酰胺
分子式：C₂₆H₂₆N₄O₄
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】用于髓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。首次服药时应在手术后12～24小时之间。在这个时间窗内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。

对于接受髓关节置换术的患者：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Ⅱ期临床试验和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（择期髓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 择期髓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， 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15–29ml/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<15ml/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ALT/AST> 2×ULN或总胆红素升高≥1.5×ULN的患者未入选临床试验，因此，阿哌沙班用于这些人时应谨慎（参见【药代动力学】）。术前应常规检测ALT。

与细胞色素450 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；此类抑制剂包括唑咯类抗真菌药（如氟康唑、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它因素（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。当患者同时服用非留体类抗炎药（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：

对于接受抗血栓药物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件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，阿哌沙班未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。

骸骨骨折手术：

目前尚无临床试验评价接受骸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，此类抑制剂包括唑咯类抗真菌药（如氟康唑、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，替普生，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。替普生（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（500mg，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热药浓度降低。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留体类抗炎药：

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，未发出现出血时间、血小板聚集及凝血参数（PT、INR、APTT）的相应增加。

替普生（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。阿哌沙班合用替普生后，未观察到替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征患者的临床研究中，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、碘吡酮、维生素K拮抗剂和其它口服抗凝药。

其它合并服药：

阿哌沙班与阿普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阿普洛尔时，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（IC50>45 μM），对CYP2C19活性有微弱的抑制作用（IC50>20 μM）。阿哌沙班浓度高达20 μM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、替普生或阿普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_{max}无影响。因此，阿哌沙班不会抑制P-gp介导底物的转运。

替普生：同时单剂服用阿哌沙班（10mg）及一种常用的非留体类抗炎药替普生（500mg），对替普生的AUC或C_{max}无任何影响。

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

【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重新给药，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髋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≥33kg/m2（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例接受择期髋关节置换术的患者，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，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，在接受择期髋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，统计学上具有有效性（见表2）。

表2：关键性III期试验的疗效指标结果

试验		ADVANCE-3（髋）		ADVANCE-2（膝）	
试验用药剂量	阿哌沙班2.5mg po bid 35±3天	依诺肝素40mg sc od 35±3天	p值	阿哌沙班2.5mg po bid 12±2天	依诺肝素40mg sc od 12±2天
治疗时间					
总VTE / 全因死亡					
事件 / 患者数	27/1949	74/1917		147/976	243/997
事件发生率	1.39%	3.86%		15.06%	24.37%
相对风险95% CI	0.36 (0.22, 0.54)		<0.0001	0.62 (0.51, 0.74)	
重大的VTE 终点事件					
事件 / 患者数	10/2199	25/2195		13/1195	26/1199
事件发生率	0.45%	1.14%	0.0107	1.09%	2.17%
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40mg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（髋）		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
治疗期间¹					
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%)
术后治疗期间²					
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。

¹包括依诺肝素首次给药后出现的事件（手术前）

²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个研究中共计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（髋）		ADVANCE-2（膝）	
试验用药剂量	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	
治疗时间					
总VTE / 全因死亡					
事件 / 患者数	0/86	4/77	7/67	17/73	
事件发生率	0%	5.19%	10.45%	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95% CI	不可估计		0.26 (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（髋）		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
治疗期间¹					
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%)
术后治疗期间²					
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。

¹包括依诺肝素首次给药后出现的事件（手术前）

²包括阿哌沙班首次给药后出现的事件（手术后）

在择期髋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。在一个很宽的量化范围内，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1.3 IU/ml（第5/第95百分位数为0.67-2.41U/ml）及0.84IU/ml（第5/第95百分位数为0.37-1.81U/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，对于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：

大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_{max}）。进食对阿哌沙班10mg的AUC或C_{max}无影响。阿哌沙班可以在进食时或非进食时服用。

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30mL水中的方式来口服阿哌沙班10mg。压碎后服用的阿哌沙班暴露量和口服2整片5mg片剂的暴露量是可比较的。通过将2片5mg片剂压碎后与30g苹果酱混合的方式，口服10mg阿哌沙班，与服用2片完整片剂相比，C_{max}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60mL5%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5mg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_{ss}）约为21升。

代谢

阿哌沙班生物转化的主要位点是3-嘧啶酮基的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30–50ml/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。对接接受择期髋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

已对阿哌沙班血浆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。接受择期髋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】30℃以下保存。

【包装】铝塑包装，10片/板×1板/盒；14片/板×1板/盒

【有效期】24个月。

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH01382020

【批准文号】国药准字H20203204

【药品上市许可持有人】

名 称：江西青峰药业有限公司

注册地址：江西省赣州市章贡区沙河工业园

邮政编码：341000

电话号码：400-882-6066（销售）0797-7020096（质量）

传真号码：0797-5560615

【生产企业】

企业名称：江西青峰药业有限公司

生产地址：江西省赣州市沙河工业园

邮政编码：341000

电话号码：400-882-6066（销售）0797-7020096（质量）

传真号码：0797-5560615