

普栓達[®] 膠囊 110 毫克
 150 毫克
Pradaxa[®] Capsules 110 mg
 150 mg

衛署藥輸字第 025459 號
衛署藥輸字第 025458 號

完整處方資訊

1 適應症

預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。

2 用法用量

建議劑量

建議使用劑量為每次口服 110~150 mg，一天兩次，空腹或飯後服用均可，視病人個人條件及臨床狀況使用之。

具出血性風險者宜使用劑量為每次口服 110 mg，一天兩次，例如：年齡大於等於 75 歲、CHADS 2 分數 ≥ 3 、體重 < 50 kg、先前有胃腸出血、中度腎功能受損（肌酸酐清除率 30-50 mL/min）等病患。

請告知病患須將膠囊整顆吞服，弄破、咀嚼或取出膠囊內藥粒均可能導致藥物暴露量增加[請參閱臨床藥理學(12)]。

若未在預定的時間服用 PRADAXA，應於當天盡快服用該劑藥物，若未能在下一劑之前至少 6 小時補服藥物，即應跳過該劑，切勿為了補服錯過的一劑而將下一劑 PRADAXA 的劑量加倍。

老年人

75 歲以上的老年病患，宜每日服用 220 mg 的 PRADAXA，亦即一次口服一顆 110 mg 膠囊，每天兩次。如同其他抗凝血藥物，為老年人開立 PRADAXA 處方時，應特別謹慎。

具出血風險的病患

對於出血風險較高的病患，臨床上應密切監測（監測出血徵兆或貧血狀況），此類病患宜每日服用 PRADAXA 220 mg，亦即一次口服一顆 110mg 膠囊，每天兩次。凝血檢查，如 aPTT 可助於確認因 dabigatran 的暴露量過多而具較高出血風險的病患[請參閱警語及注意事項(5)之監測及實驗室檢查項目]。

如同其他抗凝血藥物，PRADAXA 不適用於具高度出血風險的病患。

腎功能受損

目前尚無資料支持重度腎功能受損（肌酸酐清除率 < 30 mL/min）病患使用 PRADAXA。由於觀察到此族群病患的 dabigatran 暴露量會增加，因此 PRADAXA 不建議使用於此類病患。

肝功能不全

罹患活躍性肝臟疾病，包括但不限於肝臟酵素持續高於正常值上限 2 倍以上或罹患 A、B 或 C 型肝炎者，均未納入臨床試驗，故不建議使用於此類病患。若必須使用本品於此類病人，應謹慎投予並定期追蹤肝功能。

孩童

目前尚無 18 歲以下病患使用 PRADAXA 的經驗，因此不建議孩童使用 PRADAXA。

由 Warfarin 轉用 PRADAXA，或由 PRADAXA 轉用 Warfarin

當病患由 warfarin 療法轉用 PRADAXA 時，須中斷使用 warfarin，並於「國際標準凝血時間比」（international normalized ratio，INR）降至 2.0 以下時開始使用 PRADAXA。

從 PRADAXA 轉用 warfarin 時，須依據肌酸酐清除率，調整開始使用 warfarin 的時間：

- CrCl > 50 mL/分鐘的病患，於停止使用 PRADAXA 之前 3 天開始使用 warfarin。
- CrCl 31-50 mL/分鐘的病患，於停止使用 PRADAXA 之前 2 天開始使用 warfarin。
- CrCl < 30 mL/分鐘的病患，因不建議使用，無法提供建議。

因為 PRADAXA 可能導致 INR 升高，因此在停用 PRADAXA 至少 2 天之後，INR 才能較正確地反映 warfarin

的作用。

由注射型抗凝血劑轉用 PRADAXA，或由 PRADAXA 轉用注射型抗凝血劑

對於正在接受注射型抗凝血劑治療的病患，請在原本應使用下一劑注射型藥物的時間之前 0 至 2 小時，或於持續使用之注射型藥物（例如靜脈輸注之傳統肝素[unfractionated heparin]）停用時，即開始使用 PRADAXA。

對於正在服用 PRADAXA 的病患，在服用最後一劑 PRADAXA 之後，須等待 12 小時（CrCl $\geq$ 30 mL/分鐘），才能開始進行注射型抗凝血劑治療[請參閱臨床藥理學 (12)]。

手術與其他醫療措施

因為出血風險增加，故應盡可能於侵入性或手術程序之前 1 至 2 天（CrCl $\geq$ 50 mL/分鐘）或 3-5 天（CrCl $<$ 50 mL/分鐘）停用 PRADAXA，但接受重大手術、脊椎穿刺，或置放脊椎或硬脊膜外上導管或連接口的病患，可能需要完好的止血功能，應考慮延長此時間[請參閱在特定族群的使用(8)與臨床藥理學 (12)]。

若手術無法延後，則出血風險可能增高[請參閱警語與注意事項(5)]。應權衡此出血風險與醫療措施的緊急性如何[請參閱警語與注意事項(5)]。出血風險可利用 ecarin 凝血時間（ecarin clotting time, ECT）評估。相較於活化部分凝血活酶時間（activated partial thromboplastin time, aPTT）、凝血酶原時間（prothrombin time, PT）/INR、或凝血酶時間（thrombin time, TT）等檢測方法，此檢測法較適合 dabigatran 之抗凝血活性的評估。若無 ECT 檢測設備，aPTT 亦可提供 PRADAXA 抗凝血活性的近似值[請參閱臨床藥理學 (12)]。

脊椎或硬脊膜外麻醉

使用 PRADAXA 治療的病患接受脊椎或硬脊膜外麻醉，不能排除形成脊椎或硬脊膜外血腫，可能造成長期或永久癱瘓。

3 劑型與劑量

HPMC (hydroxypropylmethylcellulose)膠囊 110 mg 與 150 mg。

每一顆 110 mg 膠囊中，含有 126.83 mg 的 dabigatran etexilate mesilate，相當於 110 mg 的 dabigatran etexilate。

每一顆 150 mg 膠囊中，含有 172.95 mg 的 dabigatran etexilate mesilate，相當於 150 mg 的 dabigatran etexilate。

非活性成分：Tartaric acid、acacia、hypromellose、dimethicone、talc、hydroxypropyl cellulose。

HPMC 膠囊成分：Carragenan、potassium chloride、titanium dioxide、Sunset Yellow、Indigo Carmin、hypromellose、purified water。

標示用墨水成分：Shellac、iron oxide black、propylene glycol。

膠囊外觀說明：

110 mg HPMC 膠囊是由淡藍色不透明的膠囊帽及乳白色不透明 1 號膠囊體組成，內裝黃色藥物顆粒，膠囊帽上印有 Boehringer Ingelheim 之商標，膠囊體上有 R110 字樣。

150 mg HPMC 膠囊是由淡藍色不透明的膠囊帽及乳白色不透明 0 號膠囊體組成，內裝黃色藥物顆粒，膠囊帽上印有 Boehringer Ingelheim 之商標，膠囊體上有 R150 字樣。

4 禁忌症

PRADAXA 不可用於有下列狀況的病患：

- 活躍的病理性出血[請參閱警語與注意事項(5)與不良反應(6)]
- 曾對 PRADAXA 產生嚴重過敏反應（例如，全身性過敏反應或全身性過敏性休克[請參閱不良反應(6)]
- 重度腎功能受損(肌酸酐清除率 $<$ 30 mL/min) [請參閱警語與注意事項(5)]
- 出血性癥候(Haemorrhagic manifestations)、出血傾向(bleeding diathesis)、自發性或藥物性止血功能障礙
- 具出血風險之器質性病變 (organic lesions)

5 警語與注意事項

出血風險

PRADAXA 會增加出血風險，而引發嚴重且有時可能致命的出血。出血的危險因子包括：使用通常會增加出血風險的藥物（例如抗血小板劑、肝素、纖維溶解性療法與長期使用 NSAIDs）以及陣痛與分娩。出現任何失血的病徵或症狀（例如血紅素及/或血球容積比下降或低血壓）時，均應立即進行評估。發生活躍性病理性出血的病

患應停用PRADAXA。

在RE-LY（長期抗凝血治療之隨機分組評估[Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy]）試驗中，PRADAXA 110 mg、PRADAXA 150 mg與warfarin之危及生命性出血（符合以下一或多項標準的出血：致命性出血、有症狀的顱內出血、血紅素降低至少5g/dL、輸血至少4單位、伴隨須靜脈注射心肌收縮劑的低血壓、或須給與手術醫療措施的出血）的年發生率分別為1.2%、1.5%與1.8%[請參閱不良反應(6)]。

表 1：臨床研究中確認會造成出血風險增加的危險因素

引起血漿 dabigatran 值升高的因素	中度腎功能受損(肌酸酐清除率 30-50 mL/min)
	與 P 糖蛋白抑制劑併用
藥物交互作用	乙醯水楊酸(Acetylsalicylic acid)
	非類固醇抗發炎藥物(NSAID)
	Clopidogrel
特別具有出血風險的疾病及操作	先天性或後天性凝血功能障礙
	血小板減少或血小板功能缺陷
	活動性胃腸道潰瘍疾病
	近期發生胃腸道出血
	近期曾接受切片或有重大創傷
	近期發生顱內出血
	腦部、脊髓或眼睛手術
	細菌性心內膜炎
其他	年齡≥75 歲

因可能會增加出血風險而不得與PRADAXA同時併用的治療藥物，包括：傳統肝素及肝素衍生物、低分子量肝素(LMWH)、fondaparinux、bivalirudin、血栓溶解劑、GPIIb/IIIa受體拮抗劑、ticlopidine、sulfipyrazone及維生素 K拮抗劑，如warfarin。

可使用維持中央靜脈通道或動脈導管開放之必要劑量的傳統肝素(unfractionated heparin)。

提供心房纖維顫動病患使用，以預防中風與全身性栓塞時，若合併使用口服抗血小板藥物（包括 aspirin 及 Clopidogrel）將會增加出血風險約兩倍；若與非類固醇抗發炎藥物(NSAID)合併使用，則會增加約 50%的出血風險。若有需要，可考慮合併使用 PRADAXA 與低劑量乙醯水楊酸 ASA(每天≤ 100 mg)，用於心房纖維顫動病患預防發生中風以外的適應症。但應注意，RE-LY 試驗結果並未證實在 dabigatran 或其對照藥物 warfarin 治療中加入乙醯水楊酸 ASA 或 Clopidogrel，可改善有關中風的結果。

體重<50 kg 或 BMI<25 之患者出血風險明顯增高。

PRADAXA的暫時性中斷使用

因活躍性出血、非急迫性手術或侵入性程序而中斷使用抗凝血劑（包括PRADAXA），會使病患的中風風險增高。應避免治療中斷，若因任何原因而須暫時停止PRADAXA的抗凝血治療時，均應盡快重新開始進行治療。

P-糖蛋白（P-gp）誘發劑與抑制劑對Dabigatran暴露量的影響

同時使用PRADAXA與P-糖蛋白（P-gp）誘發劑（如rifampin）會降低dabigatran暴露量，一般應避免其併用[請參閱臨床藥理學 (12)]。

與 quinidine/ketoconazole 藥物之交互作用會增加 dabigatran 的暴露量，增加出血風險。

不可與口服ketoconazole併用。

P-糖蛋白（P-gp）抑制劑如verapamil、amiodarone、quinidine與clarithromycin的劑量無須進行調整，但此結論不應外推至其他P-糖蛋白（P-gp）抑制劑[請參閱臨床藥理學 (12)]。

監測及實驗室檢查項目

依據活化部分凝血活酶時間（activated partial thromboplastin time, aPTT）、凝血酶時間（thrombin time, TT）及 ecarin 凝血時間（ecarin clotting time, ECT）等檢測的結果，使用建議劑量的 PRADAXA 時，dabigatran 會延長凝血時間。針對因 dabigatran 活性過強而造成出血的病患，必要時，這些凝血功能檢測，可協助評估 dabigatran

的抗凝血活性（請參閱藥物作用及臨床藥理學之藥效學）。相較於 TT 或 ECT，aPTT 通常對檢查抗凝血活性較不敏感。

然而，aPTT 檢查之普遍性高且可提供 dabigatran 抗凝血活性的近似值，雖然 aPTT 的靈敏度有限，但對正處於出血情況下的病患，aPTT 檢查可評估是否有過度的抗凝血活性。在谷底（下一次吃藥之前）aPTT>80 秒的病患，出血風險較高。在無過度抗凝血活性下，使用 aPTT 監測服用 PRADAXA 病患之凝血狀態效果有限。

心肌梗塞

於 RE-LY 試驗中，與 warfarin 組相較，dabigatran etexilate 的心肌梗塞年發生率從 0.64% (warfarin) 增加至 0.82% (Dabigatran etexilate 110 毫克，每日兩次) 及 0.81% (Dabigatran etexilate 150 毫克，每日兩次)。心肌梗塞與 dabigatran etexilate 治療之間的關係尚未建立。

6 不良反應

臨床試驗經驗

RE-LY 試驗提供兩種劑量之 PRADAXA 與 warfarin 的安全性資訊[請參閱臨床試驗 (14)]。受試病患人數與其暴露量如表 2 所示。

表 2：RE-LY 試驗中的治療暴露時間摘要

	PRADAXA 110 mg，一天兩次	PRADAXA 150 mg，一天兩次	Warfarin
治療之病患總數	5983	6059	5998
暴露時間			
> 12 個月	4936	4939	5193
> 24 個月	2387	2405	2470
平均暴露時間（月）	20.5	20.3	21.3
人-年	10,242	10,261	10,659

因為臨床試驗係在多種不同狀況下執行且進行期間長度不一，因此某一藥物在臨床研究中所觀察到的不良反應發生率，無法與另一藥物在臨床試驗中所觀察到的發生率直接進行比較，亦可能無法反映臨床上所觀察到的發生率。

RE-LY 試驗中的藥物中斷使用情形

PRADAXA 150 mg 組與 warfarin 組導致治療中斷的不良反應發生率分別為 21% 與 16%。導致 PRADAXA 治療中斷的最常見不良反應為出血與腸胃事件（亦即消化不良、噁心、上腹部疼痛、腸胃出血與腹瀉）。

出血[請參閱警語與注意事項(5)]。

表 3 所示為 RE-LY 試驗中於治療期間出現嚴重出血的受試者人數。

表 3：RE-LY 試驗中出血事件的發生頻率及年發生率(%)

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次 N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次 N (%)	Warfarin** N (%)
隨機分組的受試者	6,015	6,076	6,022
人-年	11,899	12,033	11,794
重大出血事件(MBE)*	342 (2.87)	399 (3.32)	421 (3.57)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.80 (0.70、0.93)	0.93 (0.81、1.07)	
P-值	0.0026	0.3146	
危及生命之重大出血事件	147 (1.24)	179 (1.49)	218 (1.85)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.67 (0.54、0.82)	0.80 (0.66、0.98)	
P-值	0.0001	0.0305	
顱內出血(ICH)⁺	27 (0.23)	38 (0.32)	90 (0.76)

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次 N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次 N (%)	Warfarin** N (%)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.30 (0.19、0.45)	0.41 (0.28、0.60)	
P-值	< 0.0001	< 0.0001	
任何出血事件^a	1,754 (14.74)	1,993 (16.56)	2,166 (18.37)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.78 (0.73、0.83)	0.91 (0.85、0.96)	
P-值	< 0.0001	0.0016	

* 經判定符合標準之出血

** warfarin 劑量已調至 INR 維持在 2 至 3

+ 顱內出血(ICH)包含符合標準之出血性中風與硬膜下及／或蛛網膜下出血。

a 試驗主持人通報之出血事件

重大出血(major bleeding)必須符合以下一或多項標準：

- 導致血紅素至少降低 20g/L 或導致需輸血，或細胞濃縮液至少 2 單位的出血。
- 有症狀的重要部位或器官出血：伴隨腔室症候群(compartment syndrome)的眼內、顱內、脊椎內或肌肉內出血，以及腹膜後出血、關節內出血或心包膜出血。

重大出血若符合以下一或多項標準時，將分類為危及生命之出血

- 致命性出血、有症狀的顱內出血、血紅素降低至少 50g/L、輸血或細胞濃縮液至少 4 單位、伴隨必須靜脈注射心肌收縮劑的低血壓，或必須進行手術醫療措施的出血。

在依據基準點特徵細分的一些主要受試者子群中，PRADAXA 150 mg與warfarin的重大出血風險均相近，但年齡為例外，在≥75歲年齡層的病患，PRADAXA的重大出血發生率有較高的趨勢（危險比1.2，95%信賴區間：1.0至1.4）。

胃腸不良反應

相較於 warfarin，dabigatran etexilate 的胃腸道不良反應發生率較高。這些不良反應表現為消化不良（包括上腹部疼痛、腹痛、腹部不適、胃不適），或類胃炎症狀（包括胃食道逆流 GERD、食道炎、糜爛性胃炎，胃大出血、出血性胃炎、出血性糜爛性胃炎、胃腸潰瘍）。

相較於 warfarin，PRADAXA 胃腸道出血的發生頻率較高（請參見表 4）。在 dabigatran etexilate 110mg 組、dabigatran etexilate 150mg 組及 warfarin 組中，判定符合胃腸道重大出血標準的比率分別為 1.14%、1.57%以及 1.07%（年發生率），而 dabigatran etexilate 110mg 組、dabigatran etexilate 150mg 組及 warfarin 組中，危及生命之胃腸道出血的發生率分別為 0.57%、0.79%以及 0.49%。在 dabigatran etexilate 110mg 組、dabigatran etexilate 150mg 組及 warfarin 組中，任何胃腸道出血的發生頻率分別為 5.41%、6.13%以及 4.02%，但造成胃腸道出血機率增加的機轉尚未建立。

表 4：於活性對照試驗 RE-LY 中，觀察到接受 dabigatran 治療的心房纖維顫動病患所發生之常見不良反應(≥1%)

	Dabigatran etexilate 110 mg N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Warfarin N (%)
	5,983 (100)	6,059 (100)	5,998 (100)
出血與貧血*	599 (10.0)	747 (12.3)	825 (13.8)
貧血	73 (1.22)	97 (1.60)	74 (1.23)
鼻出血	66 (1.10)	67 (1.11)	107 (1.78)
胃腸道出血	196 (3.28)	277 (4.57)	155 (2.58)
泌尿生殖道出血	66 (1.10)	84 (1.39)	96 (1.60)
胃腸道疾病*	735 (12.3)	772 (12.7)	220 (3.7)
腹痛	135 (2.25)	134 (2.21)	15 (0.25)

腹瀉	75 (1.25)	71 (1.17)	11 (0.18)
消化不良	250 (4.18)	234 (3.90)	13 (0.22)
噁心	58 (0.97)	73 (1.20)	12 (0.20)

*表示身體系統中所有不良反應之總發生率, 包括發生率<1% 且未列於上表之不良反應

過敏反應

在 RE-LY 試驗中, PRADAXA 組有<0.1%病患通報藥物過敏反應 (包括蕁麻疹、皮疹與搔癢)、過敏性水腫、全身性過敏反應與全身性過敏性休克。

肝功能檢測:

於長期 RE-LY 試驗中所觀察到的肝功能檢查(LFT)異常顯示於表 5。

表 5：RELY 試驗中的肝功能檢查

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次 N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次 N (%)	Warfarin⁺ N (%)
總治療人數	5,983 (100.0)	6,059 (100.0)	5,998 (100.0)
ALT 或 AST > 3xULN	118 (2.0)	106 (1.7)	125 (2.1)
ALT 或 AST > 5xULN	36 (0.7)	45 (0.7)	50 (0.8)
ALT 或 AST > 3xULN + 膽紅素 >2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	21 (0.4)

7 藥物交互作用

同時使用 PRADAXA 與 P-醣蛋白 (P-gp) 誘發劑 (如 rifampin) 會降低 dabigatran 暴露量, 一般均應避免其併用 [請參閱臨床藥理學 (12)]。

P-醣蛋白 (P-gp) 抑制劑如 verapamil、amiodarone、quinidine 與 clarithromycin 的劑量無須進行調整, 但此結論不應外推至其他 P-醣蛋白 (P-gp) 抑制劑 [請參閱臨床藥理學 (12)]。

8 在特定族群的使用

懷孕

懷孕用藥級別 C

目前尚無在懷孕婦女進行有適當對照組的研究。

研究顯示, 於交配之前到著床 (懷孕第 6 天) 的期間接受 70 mg/公斤劑量之 dabigatran 的公大鼠與母大鼠, 其著床數目降低; 依據曲線下面積[AUC]的比較結果, 此劑量約為人體最大建議劑量 (maximum recommended human dose, MRHD) 300 mg/天之人體暴露量的 2.6 至 3.0 倍。著床之後的懷孕大鼠若接受相同劑量的 dabigatran, 則會導致死亡的幼鼠數量增加, 並於即將分娩時引發陰道/子宮過度出血。雖然 dabigatran 會導致大鼠胎兒頭骨與脊椎骨之成骨作用延後或不規則的發生率增高, 但不會在大鼠或兔子引發重大畸形。

陣痛與分娩

尚未在臨床試驗中探討陣痛與分娩期間使用 PRADAXA 的安全性與有效性。須謹慎考量在此狀況下使用 PRADAXA 的出血與中風風險 [請參閱警語與注意事項(5)]。

於著床 (懷孕第 7 天) 至斷奶 (泌乳第 21 天) 期間, 以 70 mg/公斤劑量 (依據曲線下面積[AUC]的比較結果, 此劑量約為人類最大建議劑量[MRHD]300 mg/天之人體暴露量的 2.6 倍) 之 dabigatran 治療懷孕大鼠, 可能發生與子宮出血有關的陣痛期間幼鼠與母鼠死亡。

授乳婦女

目前仍不清楚 dabigatran 是否會分泌至人乳。因為許多藥物均可分泌至人乳, 因此在授乳婦女使用 PRADAXA 時應謹慎為之。

在兒童的使用

PRADAXA 在兒童病患使用的安全性與有效性尚未確立。

在老年人的使用

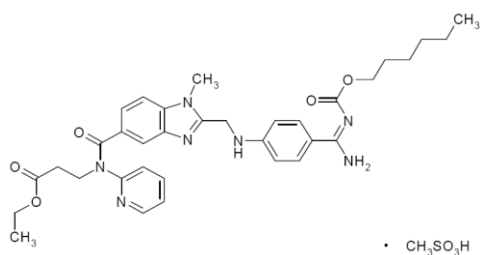
在 RE-LY 試驗的所有受試者中，82% 的年齡為 65 歲或以上，40% 為 75 歲或以上。中風與出血的風險隨年齡增加，但在所有年齡層均具有良好的風險-效益狀況[請參閱警語與注意事項(5)、不良反應 (6)與臨床研究(14)]。

10 用藥過量

意外用藥過量可能導致出血性併發症。Dabigatran etexilate 或 dabigatran 並無解毒劑。若發生出血性併發症，須給予適當的臨床支持性療法、停止 PRADAXA 治療，並確認出血的來源。Dabigatran 主要經由尿液排除，因此須維持適當的排尿量。Dabigatran 可利用透析方式移除（蛋白質結合率低），2-3 小時可移除大約 60%；但支持此方法的資料不多。可考慮以手術方式止血，或輸注新鮮的冷凍血漿或紅血球。有些實驗證據顯示，活化的凝血酶原複合物濃縮劑（例如 FEIBA）、或重組 VIIa 因子、或凝血因子 II、IX 或 X 濃縮液均具有功效，但其在臨床上的效用則尚未獲得確立。在出現血小板減少症或使用長效型抗血小板藥物的情況時，可考慮使用血小板濃縮液。活化部分凝血活酶時間（aPTT）與 ecarin 凝血時間（ECT）檢測可能有助於引導治療的進行[請參閱臨床藥理學 (12)]。

11 性質說明

凝血酶直接抑制劑 dabigatran etexilate mesylate 的化學名稱為 β -Alanine, N-[[[2-[[[4-[[[(hexyloxy)carbonyl]amino]iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-N-2-pyridinyl-,ethyl ester, methanesulfonate，其化學式為 $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$ ，分子量為 723.86（mesylate 鹽）、627.75（游離基）。其構造式為：



Dabigatran etexilate mesylate 為黃白色至黃色粉末，在純水飽和溶液中的溶解度為 1.8 mg/mL，在甲醇中可溶，稍溶於乙醇中，在 isopropanol 中的溶解度則極低。

12 臨床藥理學

作用機轉

Dabigatran 與其 acyl glucuronides 代謝產物為競爭性凝血酶直接抑制劑。因為於凝血系列反應過程中，凝血酶（serine protease）能將纖維蛋白原（fibrinogen）轉變為纖維蛋白（fibrin），因此抑制凝血酶即可預防血栓發生。游離態凝血酶和與血塊結合的凝血酶、以及凝血酶所誘發的血小板聚集，均會受這些活性成分所抑制。

藥效學

在建議的治療劑量下，dabigatran etexilate 可延長 aPTT、ECT 與 TT。使用一天兩次 150 mg 口服劑量時，aPTT 最高值中位數約為對照組的 2 倍。在使用最後一劑藥物 12 小時之後，aPTT 中位數為對照組的 1.5 倍，少於 10% 的病患其值超過對照組 2 倍。在 RE-LY 試驗中，接受 150 mg 劑量者的 aPTT 最低值中位數（10th – 90th 百分位數）為 52（40 – 76）秒。接受 150 mg 劑量者的 ECT 最低值中位數（10th – 90th 百分位數）為 63（44 – 103）秒。INR 檢測對 dabigatran 活性相當不靈敏，使用 PRADAXA 者的 INR 值可能升高，也可能未升高。讓病患從 PRADAXA 轉用 warfarin 時，在中斷使用 PRADAXA 之後至少 2 天，INR 才能有所幫助。

心臟電生理學

使用最高 600 mg 劑量的 dabigatran etexilate 時，QTc 間期（QTc interval）均未觀察到有延長。

藥物動力學

Dabigatran etexilate mesylate 係以 dabigatran etexilate 酯類形式被吸收，然後此酯類經水解而形成具有活性的 dabigatran。Dabigatran 會被代謝成 4 種不同的 acyl glucuronides，這些 glucuronides 與 dabigatran 具有類似的藥理

學性質。此處所描述的藥物動力學性質係指 dabigatran 與其 glucuronides 之性質的總和。在健康受試者與病患，於 10 至 400 mg 劑量範圍內，dabigatran 呈現與劑量成比例的藥物動力學性質。

吸收

口服 dabigatran etexilate 之後，dabigatran 的絕對生體可用率（absolute bioavailability）約為 3 至 7%。Dabigatran etexilate 為 P-醣蛋白這種排除轉運蛋白（efflux transporter）的受質。在空腹狀態下，健康受試者口服 dabigatran etexilate 之後，最高血中濃度（C_{max}）發生於服藥後 1 小時。PRADAXA 與高脂食物同時服用時，到達 C_{max} 的時間會延後大約 2 小時，但對 dabigatran 的生體可用率並無影響；空腹或飯後服用 PRADAXA 皆可。

在服用不含膠囊外殼的藥物顆粒時，口服 dabigatran etexilate 的生體可用率會較標準膠囊劑型增加 75%。因此，服用前不可將 PRADAXA 膠囊弄破、咀嚼或打開。

分布

Dabigatran 約有 35% 與人體血漿蛋白質結合。Dabigatran 在紅血球對血漿的分布比例低於 0.3（以總放射活性測量）。Dabigatran 的分布容積為 50-70 L。使用單劑 10-400 mg 之後，dabigatran 的藥物動力學性質與劑量成比例。每天兩次使用時，dabigatran 的蓄積係數（accumulation factor）約為 2。

清除

Dabigatran 主要經由尿液清除，在靜脈注射之後，被清除的 dabigatran 總量中約有 80% 經由腎臟清除。口服以放射性物質標記的 dabigatran 之後，7% 的放射活性在尿液中回收，86% 在糞便中回收。Dabigatran 在健康受試者的半衰期為 12 至 17 小時。

代謝

口服之後，dabigatran etexilate 可轉變為 dabigatran。Dabigatran etexilate 經酯酶（esterase）水解而成為具活性的 dabigatran，此為其主要的代謝反應。Dabigatran 並非 CYP450 酵素的受質、抑制劑或誘發劑。Dabigatran 可經由結合作用而形成具有藥理活性的 acyl glucuronides，總計有 4 種位置的同分異構物（positional isomers）存在：1-O、2-O、3-O 與 4-O-acyl glucuronides，每一種在血漿中所佔比例均低於 dabigatran 總量的 10%。

腎功能受損

一項開放標示、平行組別、單一試驗中心的研究，在健康受試者與輕度至中度腎功能受損病患，比較接受單劑 PRADAXA 150 mg 的 dabigatran 藥物動力學性質。藥物動力學模型的結果顯示，dabigatran 的暴露量估計值隨腎功能受損嚴重程度增加（表 6）。在 RE-LY 試驗亦觀察到類似的結果。

表 6 依腎功能區分的 Dabigatran 藥物動力學參數估計值

腎功能	CrCl (mL/分鐘)	AUC 增幅	C _{max} 增幅	t _{1/2} (h)
正常	80	1x	1x	13
輕度	50	1.5x	1.1x	15
中度	30	3.2x	1.7x	18

肝功能受損

在中度肝功能受損（Child-Pugh B）病患使用 PRADAXA 時，病患之間會出現極大的差異，但無證據顯示暴露量或藥效學性質具有一致性的變化。

藥物交互作用

其他藥物對 Dabigatran 的影響

P-醣蛋白誘發劑

Rifampin：以 rifampin 600 mg（一天一次）連續治療 7 天，接著使用單劑 dabigatran，可使其 AUC 與 C_{max} 分別降低 66% 與 67%。於停止 rifampin 治療第 7 天時，dabigatran 的暴露量即接近正常值。[請參閱警語與注意事項 (5) 與藥物交互作用 (7)]。

P-醣蛋白抑制劑

在 P-醣蛋白抑制劑 ketoconazole、amiodarone、verapamil 與 quinidine 的研究中，到達最高濃度的時間、最終半衰期、以及 dabigatran 的平均滯留時間均不受影響。觀察到的 C_{max} 與 AUC 之任何變化如下述。

Ketoconazole：在使用單劑 400 mg 之後，ketoconazole 可使 dabigatran AUC_{0-∞} 與 C_{max} 值分別增高 138% 與

135%，在使用多天（一天一次 400 mg）之後，則分別增高 153%與 149%。

Verapamil：dabigatran etexilate 與口服 verapamil 同時使用時，dabigatran 的 Cmax 與 AUC 均增高。增高幅度取決於 verapamil 的配方與使用時間點。若服用 dabigatran 時腸道中存在 verapamil，dabigatran 的暴露量就會增加。在使用 dabigatran 之前一小時給予單劑即釋型 verapamil 時，dabigatran 暴露量的增幅最大（AUC 增加 2.4 倍）。若在使用 dabigatran 之後 2 小時才給予 verapamil，則 AUC 的增幅極小。在 RE-LY 試驗的群體藥物動力學研究中，接受 verapamil 之受試者的 dabigatran 谷底濃度並無顯著變化。

Amiodarone：當 dabigatran etexilate 與單劑口服 600 mg amiodarone 同時使用時，dabigatran 的 AUC 與 Cmax 分別增高 58%與 50%。當 amiodarone 存在時，dabigatran 暴露量的增加可因 dabigatran 腎臟清除率增高 65%而減輕。腎臟清除率可能於停用 amiodarone 之後持續增高，因為 amiodarone 的半衰期極長。在 RE-LY 試驗的群體藥物動力學研究中，接受 amiodarone 之受試者的 dabigatran 谷底濃度並無顯著變化。

Quinidine：Quinidine 為每 2 小時使用 200 mg，最高總劑量為 1000 mg。連續使用 dabigatran etexilate 3 天，於第 3 天晚上給予最後一劑（有或無預先使用 quinidine）。同時使用 quinidine 會使 dabigatran 的 AUC 與 Cmax 分別增高 53%與 56%。

Clarithromycin：同時使用 clarithromycin 不會影響 dabigatran 的暴露量。

其他藥物

Clopidogrel：dabigatran etexilate 與初始劑量 300 mg 或 600 mg 的 clopidogrel 同時使用時，dabigatran 的 AUC 與 Cmax 分別增高 30%與 40%。相較於 clopidogrel 單方療法，同時使用 dabigatran etexilate 與 clopidogrel 不會進一步延長微血管出血時間。將合併療法與個別單方療法進行比較時，dabigatran 的凝血作用檢測（aPTT、ECT 與 TT）維持不變，血小板凝集的抑制（IPA, Clopidogrel 作用的檢測）亦維持不變。

Enoxaparin：以皮下注射方式連續使用 enoxaparin 40 mg 3 天，且最後一劑在單劑 PRADAXA 之前 24 小時內施打，對 dabigatran 暴露量或凝血功能檢測 aPTT、ECT 與 TT 均無影響。

Diclofenac、Ranitidine 與 Digoxin：這些藥物均不會改變 dabigatran 暴露量。

在 RE-LY 試驗中，亦收集 dabigatran 血漿檢體。同時使用質子幫浦抑制劑，H2 拮抗劑與 digoxin，不會明顯改變 dabigatran 的谷底濃度。

Dabigatran 對其他藥物的影響

在探討 CYP3A4、CYP2C9、P-醣蛋白與其他路徑的臨床研究中，dabigatran 不會明顯改變 amiodarone、atorvastatin、clarithromycin、diclofenac、clopidogrel、digoxin、pantoprazole 或 ranitidine 的藥物動力學性質。

13 非臨床毒物學性質

致癌性、致突變性、生育力受損

以餵管經口強灌小鼠與大鼠 dabigatran 最多 2 年，未觀察到致癌性。在小鼠與大鼠測試的最高劑量（200 mg／公斤／天）分別為相當於使用 MRHD（300 mg／天）時人體暴露量的大約 3.6 與 6 倍（根據 AUC 比較結果）。

在細菌回復突變檢測法（bacterial reversion tests）、小鼠淋巴瘤檢測法、與在人類淋巴細胞進行之染色體結構異常檢測法等體外檢測，以及在大鼠進行的體內微核檢測法（micronucleus assay）中，dabigatran 均不具致突變性。

在以餵管經口強灌 15、70 與 200 mg／公斤劑量之 dabigatran 的大鼠生育力研究中，公鼠於交配之前連續 29 天、交配期間至排定的結束時間接受治療，母鼠則於交配之前 15 天至懷孕第 6 天期間接受治療。在 200 mg／公斤劑量下，亦即相當於使用 MRHD（300 mg／天）時人體暴露量的 9 至 12 倍（根據 AUC 比較結果）下，dabigatran 對公鼠與母鼠的生育力均無不良作用。不過，當母鼠接受 70 mg／公斤劑量，亦即相當於使用 MRHD 時人體暴露量的 3 倍（根據 AUC 比較結果）時，其著床數目減少。

14 臨床研究

PRADAXA 療效的臨床證據係取自 RE-LY（長期抗凝血劑治療之隨機分組評估[Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy]）試驗的結果，此為多中心、跨國、隨機分組、平行組別的試驗，在非瓣膜性、持續性、陣發性或永久性心房纖維顫動、且具有以下一項或多項其他危險因子的病患，對兩種盲性劑量之 PRADAXA（一天兩次 110 mg 與一天兩次 150 mg）與開放標示之 warfarin（將劑量調至 INR 維持在 2 至 3）進行比較：

- 先前曾發生中風、暫時性腦缺血（TIA）或全身性栓塞
- 左心室射出分率<40%
- 有症狀之心衰竭， ≥紐約心臟協會第 2 級（New York Heart Association Class 2）
- 年齡 ≥75 歲
- 年齡≥65 歲且有以下一項疾病：糖尿病、冠狀動脈疾病（CAD）或高血壓

此試驗目的在決定於中風（缺血性與出血性）與全身性栓塞事件綜合評估指標發生率的降低上，PRADAXA 的療效是否不劣於 warfarin。此試驗的設計旨在確認 PRADAXA 保有超過 50% 的 warfarin 作用（由先前在心房纖維顫動病患所進行的隨機分組、以安慰劑對照的試驗所確立）。亦進行優越性的統計分析。

隨機分組的受試者總數為 18,113 人，治療追蹤期之中位數為 2 年。受試者平均年齡 71.5 歲，CHADS₂ 平均分數為 2.1。此受試者族群 64% 為男性，70% 白種人，16% 亞洲人，1% 黑人。20% 受試者有中風或暫時性腦缺血（TIA）病史，過去使用維他命 K 拮抗劑（VKA）的總時間不超過 2 個月的受試者佔 50%，從未使用維他命 K 拮抗劑的受試者則有 32%。此試驗之受試者同時罹患的疾病包括高血壓 79%、糖尿病 23% 與冠狀動脈疾病 28%。基準點時，40% 的受試者在使用阿斯匹靈，6% 在使用 clopidogrel。隨機分派至 warfarin 的受試者，其維持在療效範圍（國際標準凝血時間比 INR 2 至 3）的時間平均為 64%；INR 值高於 4 或低於 1.5 的時間平均分別為 2% 與 5%。

相較於 warfarin 與 PRADAXA 110 mg（一天兩次），PRADAXA 150 mg（一天兩次）可顯著減少主要綜合評估指標事件（中風與全身性栓塞）的發生（請參閱表 7 與圖 1）。在預防中風與全身性栓塞方面，PRADAXA 110 mg（一天兩次）不劣於 warfarin。

表 7：在 RELY 研究期間首次中風或全身性栓塞(SEE)（主要評估指標）的分析

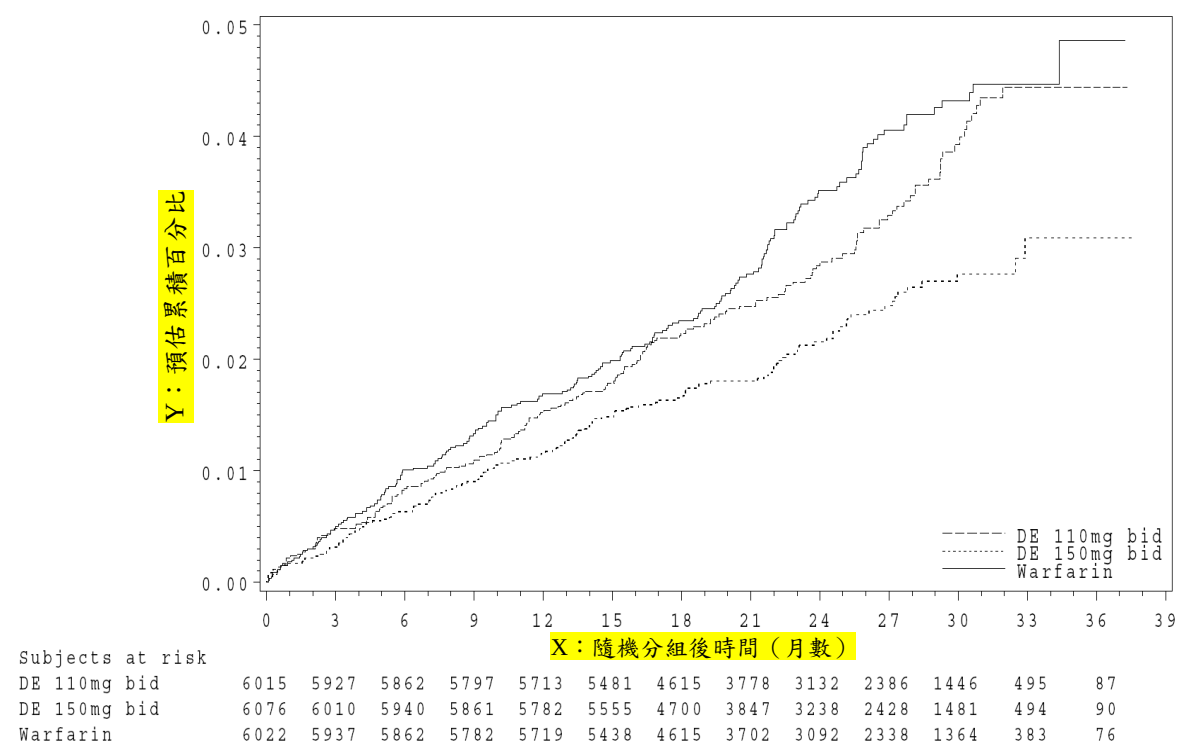
	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin ⁺
隨機分組的受試者	6,015	6,076	6,022
中風及／或 SEE 的總數 **			
事件發生次數 (%) *	183 (1.54)	134 (1.11)	202 (1.71)
相較於 Warfarin 的危險比（95%信賴區間）	0.90 (0.74、1.10)	0.65 (0.52、0.81)	
優越性 P-值	p = 0.2943	p = 0.0001	
不劣性 P-值	p < 0.0001	p < 0.0001	

* % 為年事件發生率

** SEE：全身性栓塞事件

⁺劑量已調至 INR 維持在 2.0 至 3.0

圖 1：評估 RELY 研究至發生首次中風或全身性栓塞之時間的 Kaplan-Mayer 曲線



PRADAXA 150 mg (一天兩次)可顯著減少缺血性中風與出血性中風的發生。

表 8： 在 RELY 研究期間首次缺血性與出血性中風的分析

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin ⁺
隨機分組的受試者	6,015	6,076	6,022
中風總人數			
事件發生次數 (%) *	171 (1.44)	122 (1.01)	186 (1.58)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.92 (0.75、1.14)	0.64 (0.51、0.81)	
優越性 P-值	0.443	<0.001	
全身性栓塞事件(SEE)			
事件發生次數 (%) *	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.73 (0.37、1.46)	0.67 (0.33、1.36)	
優越性 P-值	0.378	0.271	
缺血性中風			
事件發生次數 (%) *	152 (1.28)	103 (0.86)	134 (1.14)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	1.14 (0.91、1.44)	0.76 (0.58、0.98)	
優越性 P-值	0.258	0.034	
出血性中風			
事件發生次數 (%) *	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.31 (0.17、0.56)	0.26 (0.14、0.49)	
優越性 P-值	<0.001	<0.001	

⁺ 劑量已調至 INR 維持在 2.0 至 3.0

% 為年事件發生率

表 9：在 RELY 研究期間因各種因素及心血管因素而死亡的分析

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin ⁺
隨機分組的受試者	6,015	6,076	6,022
所有原因死亡			
事件發生次數 (%) *	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)

相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.91(0.80、1.03)	0.88 (0.77、1.00)	
P-值	0.1308	0.0516	
心血管性死亡*			
事件發生次數 (%) *	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.90 (0.77、1.06)	0.85 (0.72、0.99)	
P-值	0.2093	0.0430	

⁺ 劑量已調至 INR 維持在 2.0 至 3.0

% 為年事件發生率

* 心血管性死亡：心因性死亡（包括突發性或非突發性心因性猝死，如輸出衰竭），以及因中風、肺栓塞、周邊血管栓塞、主動脈夾層／破裂、出血和不明原因造成的死亡。

在隨機分配的分析群體中，觀察到經判定的心肌梗塞 dabigatran etexilate (DE)治療組的發生率比 warfarin 治療組高。

表 10：RELY 研究中進行的其他評估項目

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次 N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次 N (%)	Warfarin N (%)
隨機分組的受試者	6,015	6,076	6,022
心肌梗塞*			
事件發生次數 (%) *	98 (0.82)	97 (0.81)	75 (0.64)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	1.29 (0.96、1.75)	1.27 (0.94、1.71)	
P-值	0.0929	0.1240	

% 為年事件發生率

*心肌梗塞中包括無症狀性心肌梗塞

表 11：RELY 試驗中依年齡分層後之中風／全身性栓塞事件(SEE)的年事件發生率與危險比

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin⁺
病患年齡 < 65 歲，N = 2,981			
年事件發生率 (%／年)	1.47	0.69	1.35
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	1.10 (0.64、1.87)	0.51 (0.26、0.98)	
病患年齡 ≥65 至<75 歲，N = 7,894			
年事件發生率 (%／年)	1.26	0.98	1.45
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.87 (0.62、1.20)	0.68 (0.47、0.96)	
病患年齡 ≥ 75 歲，N = 7,238			
年事件發生率 (%／年)	1.89	1.43	2.15
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.88 (0.66、1.17)	0.67 (0.49、0.90)	

⁺ 劑量已調至 INR 維持在 2.0 至 3.0

表 12：RELY 試驗中依年齡分層後之重大出血事件(major bleeding events)的年事件發生率與危險比

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin ⁺
病患年齡 < 65 歲，N = 2,981			
年事件發生率（%/年）	0.81	0.88	2.43
相較於 Warfarin 的危險比（95%信賴區間）	0.33 (0.19、0.59)	0.36 (0.21、0.62)	
病患年齡 ≥65 - <75 歲，N = 7,894			
年事件發生率（%/年）	2.29	2.60	3.24
相較於 Warfarin 的危險比（95%信賴區間）	0.70 (0.56、0.89)	0.80 (0.64、1.00)	
病患年齡 ≥ 75 歲，N = 7,238			
年事件發生率（%/年）	4.44	5.12	4.39
相較於 Warfarin 的危險比（95%信賴區間）	1.01 (0.83、1.23)	1.18 (0.98、1.43)	

⁺ 劑量已調至 INR 維持在 2.0 至 3.0

依據接受 warfarin 治療者維持在療效範圍（INR 2-3）的時間百分比，事後將試驗中心加以分等級。表 13 為依據試驗中心的 INR 控制在中位數以上或以下，列出其中風／全身性栓塞、所有原因死亡與重大出血的發現。在 INR 控制在中位數以下的試驗中心所收錄的受試者，PRADAXA 150 mg 相較於 warfarin 的益處最為明顯。

表 13 RE-LY 試驗中各試驗中心的 INR 控制情形

	INR 控制在中位數 （67%）以下者	INR 控制在中位數 （67%）以上者
中風／全身性栓塞	0.57 (0.42, 0.76)	0.76 (0.55, 1.05)
所有原因死亡	0.78 (0.66, 0.93)	1.01 (0.84, 1.23)
重大出血	0.82 (0.68, 0.99)	1.08 (0.89, 1.31)

年齡大於等於 75 歲的病患，於 Dabigatran etexilate 110 毫克、Dabigatran etexilate 150 毫克與 warfarin 治療組的重大出血發生率分別為每年 4.44%、5.12%及 4.39%。此年齡層於各治療組的顱內出血(ICH)發生率則分別為每年 0.37%、0.40%及 1.00%。

依 CHADS 分數作區分，CHADS 分數=0 於 Dabigatran etexilate 110 毫克、Dabigatran etexilate 150 毫克與 warfarin 治療組的重大出血發生率為每年 1.59%、1.00%及 2.17%；CHADS 分數=1 則為 1.88%、2.20%及 2.90%；CHADS2 分數=2 則為 2.98%、3.04% 及 3.31%；CHADS 分數≥ 3 為 3.80%、4.86 % 及 4.61%。

東亞子群體之療效與安全性數據：

表 14 所有東亞受試者中風或全身性栓塞事件(SEE)綜合評估指標的年發生率(%)

	Dabigatran etexilate 110毫克 N (%)	Dabigatran etexilate 150毫克 N (%)	Warfarin N (%)
隨機分組的受試者	545	552	551
人-年	1071	1076	1055
發生中風或全身性栓塞事件(SEE) 的受試者	20 (1.87)	19 (1.77)	24 (2.28)
中風	19 (1.77)	19 (1.77)	22 (2.09)
缺血性中風	15 (1.40)	16 (1.49)	16 (1.52)
出血性中風	1 (0.09)	3 (0.28)	6 (0.57)

類別不明之中風	3 (0.28)	2 (0.19)	1 (0.09)
全身性栓塞事件(SEE)	1 (0.09)	0 (0.00)	3 (0.28)

每個受試者所發生的一個事件會被計算於綜合性指標及其綜合性指標中的個別指標各一次。

受試者-年=所有隨機分組受試者(試驗終止日期 -隨機分組日期+1)/365.25的總計。

年發生率 (%) = 發生事件的受試者人數 / 受試者-年 * 100

表15 東亞子群體之主要出血事件的頻率與年發生率

	Dabigatran etexilate 110毫克 N (%)	Dabigatran etexilate 150毫克 N (%)	Warfarin N (%)
經判定出血的受試者人數	545	552	551
人-年	1071	1076	1055
主要出血	26 (2.43)	21 (1.95)	34 (3.22)
致命性主要出血事件	11 (1.03)	14 (1.3)	19 (1.80)
其他 主要出血事件	15 (1.40)	10 (0.93)	17 (1.61)

16 包裝／儲存

膠囊以下列包裝供應：

- 裝有 60 顆膠囊的瓶裝
- 含 60 顆膠囊的鋁箔盒裝 (10 x 6 膠囊鋁箔片)

瓶裝

儲存於 30°C 以下。開封後，須於 30 日內使用。轉緊瓶蓋，儲存於原包裝，避免濕氣。

鋁箔片包裝

儲存於 30°C 以下。儲存於原包裝，避免濕氣。

請存放於兒童不可觸及之處！

製造廠/廠址

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓

201010