

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：劉小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23323

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年12月12日

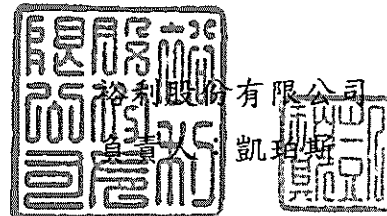
發文字號：111 裕字-第001873號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Pradaxa Capsules 110 mg(普栓達膠囊110毫克)」(衛署藥輸字第025459號)仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Pradaxa Capsules 110 mg(普栓達膠囊110毫克)」(衛署藥輸字第025459號)，承蒙貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號**202236**起仿單變更，包含仿單頁面大小調整，及普栓達膠囊因新增適應症而另以獨立仿單管理，請參考變更前後對照表(附件一)。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關資料。





Boehringer
Ingelheim

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段 2 號 12 樓
承辦人：洪堯軒
電 話：02-25129642

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 12 月 5 日

發文字號：(111) 百總字第 176 號

附 件：

請 貴院函轉 普栓達®膠囊 Pradaxa® Capsules (110mg)相關使用單位為荷。行文內容如下：

主 旨：本公司產品普栓達®膠囊 Pradaxa® Capsules (110 mg)之藥品仿單資訊修訂相關事宜。

說 明：

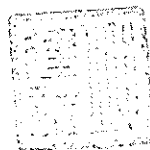
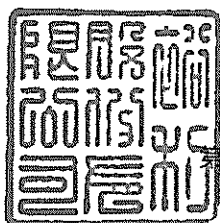
- 一、產品仿單變更，包含仿單頁面大小調整，及普栓達膠囊因新增適應症而另以獨立仿單管理，請參考變更前後對照表(附件一)。
- 二、本次變更將自近期開始實施，首批附更新之藥物批號如下：
Pradaxa® Capsules (110 mg)：202236。

內文至此

敬祝商祈

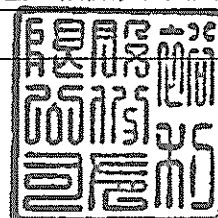
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

負責人：邱建誌



附件一

	變更前	變更後
仿單頁面 大小調整	L x W 896*438mm	L x W 630*438mm
全仿單	普栓達膠囊 75、110 與 150 毫克共用 仿單。	普栓達膠囊 150 毫克因新增適應症而 另以獨立仿單管理。本仿單將普栓達 膠囊 150 毫克相關資訊移除。
全仿單	病患	病人



普洛達[®]膠囊 75 毫克 Pradaxa[®] Capsules 75 mg 衛研藥檢字第 026233 號
普洛達[®]膠囊 110 毫克 Pradaxa[®] Capsules 110 mg 衛研藥檢字第 025459 號

須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

1 Capsule contains 86.48 mg, 126.83 mg of
beta-alanine, N-[[[2-[[[4(hydroxyloxy)carbonyl]amino]iminomethyl]phenyl]amino]methyl]-1-methyl-
1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-N-2-pyridinyl-, ethyl ester, methane-sulfonate, being the methane
sulfonic acid salt (corresponding to dabigatran etexilate base form 75 mg, 110 mg)

1.2 賦形劑

Tartaric acid (coarse, powdered, crystalline), acacia, hypromellose, dimeticon, talc,
hydroxypropylcellulose, ethanol 96%, water purified,
HPMC capsule shell, Carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, hypromellose, water
purified, Indigo carmine (only in 110mg)
Printing ink: Shellac, butyl alcohol, isopropyl alcohol, iron oxide black, purified water, propylene
glycol, ethanol anhydrous, potassium hydroxide, strong ammonia solution.

1.3 劑型

膠囊劑

1.4 藥品外觀

PRADAXA 75 毫克為白色膠囊劑印有百靈佳版檢公司標誌及 R75 字樣。
PRADAXA 110 毫克為淺藍色膠囊劑印有百靈佳版檢公司標誌及 R110 字樣。

2. 適應症

- 用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)。
- 預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞。
- 治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)。

說明：各適應症的詳細用法用量請參見用法用量段落。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

用法

Pradaxa 空腹或飯後服用均可。應以一杯開水送服，以利到達胃部。如果病人出現胃痛或
腹瀉，建議可隨餐服用 Pradaxa 及/或授予胃下胃酸抑制劑如 pantoprazole。
應告知病人，勿將膠囊打開，因為這可能增加出血風險。

用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)

預防靜脈血栓高危險群的病人

Pradaxa 的建議使用劑量為每次口服 150 mg (兩顆 75 mg 膠囊)或 220 mg (兩顆 110 mg 膠
囊)，一天一次。治療應於手術結束後 1-4 小時內開始(口服一顆膠囊)，隨後每次服用 2 顆
膠囊，一天一次，總計 10 天。

預防靜脈血栓高危險群的病人

Pradaxa 的建議使用劑量為每次口服 150 mg (兩顆 75 mg 膠囊)或 220 mg (兩顆 110 mg 膠
囊)，一天一次。治療應於手術結束後 1-4 小時內開始(口服一顆膠囊)，隨後每次服用 2 顆
膠囊，一天一次，總計 28-35 天。

以下病人族群的 Pradaxa 每日建議劑量為 150 mg (每次兩顆 75 mg 膠囊)，一天一次。本藥
物應於手術結束後 1-4 小時內自一顆 75 mg 膠囊開始口服投藥，隨後每次服用 2 顆膠囊，一
天一次，總計 10 天(膝關節置換手術)或 28-35 天(髖關節置換手術)：

- 中度腎功能不全的病人(肌酐清除率[CrCL] 30-50 mL/min) [請參閱腎功能不全(靜脈血
栓栓塞的預防)一節]
- 併用 verapamil、amiodarone、quinidine [請參閱 Pradaxa 與中度 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制劑
(亦即 amiodarone、quinidine 或 verapamil)之併用(靜脈血栓栓塞的預防)]
- 75 歲或以上的病人 [請參閱老年人(靜脈血栓栓塞的預防)]

接受這兩種手術者，若未確定完全止血，即應延後開始治療的時間。若治療未於手術當日
開始，則初始劑量為一次服用 2 顆膠囊，一天一次。

腎功能評估：

對於所有的病人：

- 在開始 Pradaxa 治療之前，應先計算病人的肌酐清除率(CrCL)評估其腎功能，藉此排
除腎功能嚴重不全(CrCL < 30 mL/min)的病人。腎功能嚴重不全的病人禁止使用
Pradaxa。
- 在進行治療期間，若出現疑似腎功能下降的某些臨床狀況(例如：低血容

[hypovolemia]、脫水以及併用某些藥物)時，亦應進行腎功能評估。

在 Pradaxa 的臨床試驗期間，腎功能(CrCL, mL/min)係以 Cockcroft-Gault 方法估計，公式
如下：

- 肌酐的濃度單位為 $\mu\text{mol/L}$ 時：
$$\frac{1.23 \times (140 - \text{年齡}) \times \text{體重}[\text{公斤}] \times 0.85}{72 \times \text{血清肌酐}[\mu\text{mol/L}]}$$

血清肌酐 $[\mu\text{mol/L}]$
- 肌酐的濃度單位為 mg/dL 時：
$$\frac{(140 - \text{年齡}) \times \text{體重}[\text{公斤}] \times 0.85}{72 \times \text{血清肌酐}[\text{mg/dL}]}$$

72 x 血清肌酐 $[\text{mg/dL}]$

建議於 Pradaxa 治療之前與治療期間以此方法評估病人的肌酐清除率。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

成人

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，視病人病人依從
及臨床狀況使用之。一顆 150 mg 膠囊可用兩顆 75 mg 膠囊代替。
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，
CHADS₂ 分數 > 3、體重 < 50 kg、先前有胃腸出血、中度腎功能不全(肌酐清除率 30-50
mL/min)等病人。
請告知病人須將膠囊整顆吞服，弄碎、咀嚼或取出膠囊內藥粒均可能導致藥物暴露量增
加。[參見「臨床藥理學」段落]

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

成人

建議於注射型抗凝劑治療至少五天之後，使用一天 300 mg 劑量的 PRADAXA (每次口服
一顆 150 mg 膠囊，一天兩次)，持續治療 6 個月。

3.3 特殊族群用法用量

用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)

腎功能不全

嚴重腎功能不全(CrCL < 30 mL/min)的病人禁止接受 Pradaxa 治療。
針對中度腎功能不全(CrCL 為 30-50 mL/min)病人的臨床經驗不多，在為這類病人治療時
應謹慎為之。建議劑量為每次服用 150 mg (兩顆 75 mg 膠囊)，一天一次。[參見「用法用
量」段落]

併用 PRADAXA 與中度 P-糖蛋白抑制劑(例如 amiodarone、quinidine 或 verapamil)

對於併用 PRADAXA 與 amiodarone、quinidine 或 verapamil 的病人，宜將 PRADAXA 劑量
降為 150 mg (一天一次，每次服用兩顆 75 mg PRADAXA) [請參閱「交互作用」]。
接受重大骨科手術且已在接受 PRADAXA 治療的病人，宜避免開始接受 verapamil 治療。
亦應避免同時開始接受 PRADAXA 與 verapamil 治療。[參見「用法用量」段落]

老年人

在老年病人(>75 歲)的臨床經驗不多，在為這類病人治療時，應謹慎為之。建議劑量為一天
150 mg (一天一次，每次服用兩顆 75 mg 膠囊)。
由於老年人(>75 歲)常有腎功能不全的情形，在開始 Pradaxa 治療之前，應先計算病人的
CrCL 評估其腎功能。以排除嚴重腎功能不全(CrCL < 30 mL/min)的病人。在進行治療期間，
若出現疑似腎功能下降或惡化的某些臨床狀況(例如：低血容[hypovolemia]、脫水、以及併
用某些藥物)時，亦應進行腎功能評估。

肝功能不全

在針對對急慢性肝病或膽管阻塞手術後病人的靜脈血栓栓塞預防臨床試驗中，靜脈時考
高於正常值上限(ULN) 2 倍以上的病人，皆未參與試驗。目前尚無針對此病人族群的治療
經驗，因此不建議此族群使用 Pradaxa。預期對存活有任何影響之肝功能不全或肝臟疾病的
病人不可使用本藥品。

體重

在體重 50 公斤以下或 110 公斤以上病人使用建議劑量的臨床經驗極少，現有的臨床與動力
學資料顯示，無須進行劑量調整，但建議密切進行臨床監測。

性別

現有的臨床與動力學資料顯示，無須進行劑量調整。

禁藥

由 Pradaxa 轉用注射型抗凝劑

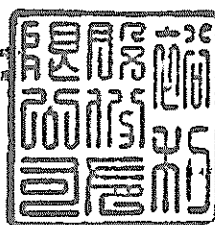
建議於最後一次投藥 24 小時之後，才由 Pradaxa 轉用注射型抗凝劑。

由注射型抗凝劑轉用 Pradaxa

應於原本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
如舒脈輪注之傳統肝素[unfractionated heparin，簡稱 UFH])停用時，開始使用 dabigatran
etexilate。

禁忌

Pradaxa 禁與下列藥物併用此適應症的經驗



投藥時間

建議應於次日相同時間繼續每天服用一次 dabigatran etexilate。
切勿為了補服錯過的一劑，而服用雙倍的劑量。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

兒童

尚未針對 18 歲以下病人進行 PRADAXA 的研究，因此不建議兒童接受 PRADAXA 治療。

老年人

75 歲以上的老年病人，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。
由於老年人(>75 歲)常有腎功能不全的情形，在開始 Pradaxa 治療之前，應先計算病人的肌酐清除率(CrCl)評估其腎功能，以避免讓重度腎功能不全(CrCl<30 mL/min)的病人接受治療。接受 Pradaxa 治療的病人亦應至少每年接受一次腎功能評估，或於疑似腎功能下降或惡化的某些臨床狀況(例如，低血容[hypovolemia]、脫水、以及服用某些藥物)時，依需要更頻繁地進行腎功能評估。
針對高齡受試者進行的藥物動力學研究結果顯示，腎功能隨年齡而下降的病人，其藥物暴露量增加。

體重

無須進行劑量調整。

出血風險的病人

對於出血風險較高的病人，臨床應密切監測(監測出血徵兆或貧血狀況)，此類病人宜每日服用 PRADAXA 220 mg，亦即一次口服一顆 110mg 膠囊，每天兩次。凝血檢查，如 aPTT 可勝於確認 dabigatran 的暴露量過多而具較高出血風險的病人[請參閱緊要注意事項(3)之監測及實驗室檢查項目]。
如同其他抗凝血藥物，PRADAXA 不適用於具有高度出血風險的病人。

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人。若必須使用本品於此類病人，應謹慎授予並定期追蹤肝功能。

腎功能不全

在開始 PRADAXA 治療之前，應先計算病人的肌酐清除率(CrCl)評估其腎功能，以避免讓重度腎功能不全(CrCl<30 mL/min)的病人接受治療。尚無資料支持在重度腎功能不全(肌

酐清除率<30 mL/min)病人使用 PRADAXA；因此不建議此病人族群接受 PRADAXA 治療(請參閱「禁忌症」)。

在進行治療期間，若出現疑似腎功能下降或惡化的某些臨床狀況(例如，低血容[hypovolemia]、脫水、以及服用某些藥物)，即應進行腎功能評估。

Dabigatran 可加速新移除；但在臨床試驗中證明此方法之效用的臨床經驗仍極有限，對於中度腎功能不全(肌酐清除率在 30-50 mL/min)的病人，宜至少每年進行一次腎功能評估。

服用 PRADAXA 與中度 P-糖蛋白抑制劑(例如 amiodarone、quinidine 或 verapamil)

無須進行劑量調整，病人宜接受一天 300 mg 劑量治療(亦即每次口服 150 mg 膠囊，一天兩次)。

由 PRADAXA 替用注射型抗凝血劑

建議等到最後一次投藥之後 12 小時，才由 PRADAXA 替用注射型抗凝血劑。

由注射型抗凝血劑替用 PRADAXA

PRADAXA 宜於原本應使用下一劑注射型藥物的時間之前 0 至 2 小時，或於持續使用之藥物(例如靜脈輸注之傳統肝素[unfractionated heparin，簡稱 UFH])停用時開始使用。

由維他命 K 拮抗劑替用 PRADAXA

應先停用維他命 K 拮抗劑，並等國際標準凝血時間比(INR)<2.0 時，再儘快開始服用 PRADAXA。

由 PRADAXA 替用維他命 K 拮抗劑(VKA)

根據病人的 CrCl，調整維他命 K 拮抗劑治療開始的時間如下：

- CrCl≥50 mL/min：於中斷服用 dabigatran etexilate 之前 3 天開始服用 VKA。
- CrCl≥30 至 <50 mL/min：於中斷服用 dabigatran etexilate 之前 2 天開始服用 VKA。
- CrCl<30 mL/min：禁止使用。

因為 Pradaxa 會導致 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。

心臟衰竭

接受心臟衰竭治療時，病人可繼續使用 PRADAXA。

心房顫動之導管電氣燒灼術

正在接受一天兩次 150 mg PRADAXA 治療的病人可接受導管電氣燒灼術，無需中斷 PRADAXA 治療(請參閱「藥理學性質」)。

使用支架之經皮冠狀動脈介入治療(PCI)

接受使用支架之 PCI 的非瓣膜性心房顫動病人，可在完全止血之後接受 PRADAXA 與抗血小板劑合併療法(請參閱「藥理學性質」)。

錯過投藥時間

若忘記服用 PRADAXA，仍可於原定的下一劑時間之前至少 6 小時補服藥物。
若離原定的下一劑時間已不到 6 小時，即應跳過該劑。
切勿為了補服錯過的一劑，而將下一劑的劑量加倍。

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

兒童

針對小兒治療急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)尚未進行登錄登記。

腎功能不全

在開始 PRADAXA 治療之前，應先計算病人的肌酐清除率(CrCl)評估其腎功能，以避免讓重度腎功能不全(CrCl<30 mL/min)的病人接受治療。尚無資料支持在重度腎功能不全(肌酐清除率<30 mL/min)病人使用 PRADAXA；因此不建議此病人族群接受 PRADAXA 治療(請參閱「禁忌症」)。
在進行治療期間，若出現疑似腎功能下降或惡化的某些臨床狀況(例如，低血容[hypovolemia]、脫水、以及服用某些藥物)，即應進行腎功能評估。
Dabigatran 可加速新移除；但目前臨床試驗證明此方法之效用的臨床經驗仍極有限。
肌酐清除率(CrCl)高於 30 mL/min 的病人無須調整劑量，病人應接受一天 300 mg 劑量治療(每次口服一顆 150 mg 膠囊，一天兩次)。

老年人

由於老年人(>75 歲)常有腎功能不全的情形，在開始 PRADAXA 治療之前，應先計算病人的肌酐清除率(CrCl)評估其腎功能，以避免讓重度及腎功能不全(CrCl<30 mL/min)的病人接受治療。當病人使用 PRADAXA 治療出現某些疑似腎功能下降或惡化的臨床狀況(例如，低血容[hypovolemia]、脫水以及服用某些藥物)時，亦應進行腎功能評估。
無須調整劑量，病人應接受一天 300 mg 劑量治療(每次口服一顆 150 mg 膠囊，一天兩次)。
針對高齡受試者進行的藥物動力學研究結果顯示，腎功能隨年齡而下降的病人，其藥物暴露量增加。

體重

無須進行劑量調整。

服用 PRADAXA 與中度 P-糖蛋白抑制劑(例如 amiodarone、quinidine 或 verapamil)

無須調整劑量，病人應接受一天 300 mg 劑量治療(每次口服一顆 150 mg 膠囊，一天兩次)。

出血風險的病人

存在以下因素可能會增加出血的風險：年齡≥75 歲、中度腎功能不全(CrCl 30-50 mL/min)，或先前曾發生腸胃出血(請參閱「警語與注意事項」)。
存在單一危險因子的病人無須調整劑量。
存在多重危險因子的病人的臨床數據有限。
對於這些病人，僅在預期風險大於出血風險時，方能接受 PRADAXA 治療。

由 PRADAXA 替用注射型抗凝血劑

建議於最後一次投藥 12 小時之後，才由 Pradaxa 替用注射型抗凝血劑。

由注射型抗凝血劑替用 PRADAXA

PRADAXA 宜於原本應使用下一劑注射型藥物的時間之前 0 至 2 小時，或於持續使用之藥物(例如靜脈輸注之傳統肝素[unfractionated heparin，簡稱 UFH])停用時開始使用。

由維他命 K 拮抗劑替用 PRADAXA

應先停用維他命 K 拮抗劑，並等國際標準凝血時間比(INR)<2.0 時，再儘快開始服用 PRADAXA。

由 PRADAXA 替用維他命 K 拮抗劑(VKA)

根據病人的 CrCl，調整維他命 K 拮抗劑治療開始的時間如下：

- CrCl≥50 mL/min：於中斷服用 dabigatran etexilate 之前 3 天開始服用 VKA。
- CrCl≥30 至 <50 mL/min：於中斷服用 dabigatran etexilate 之前 2 天開始服用 VKA。
- CrCl<30 mL/min：禁止使用。

因為 Pradaxa 會導致 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。

錯過投藥時間

若忘記服用 PRADAXA，仍可於原定的下一劑時間之前至少 6 小時補服藥物。
若離原定的下一劑時間已不到 6 小時，即應跳過該劑。
切勿為了補服錯過的一劑，而將下一劑的劑量加倍。

4. 禁忌

- 已知對 dabigatran 或 dabigatran etexilate 或本產品的任一賦型劑過敏。
- 嚴重腎功能不全(肌酐清除率<30 mL/min)。
- 有出血症狀表現、存在出血因素、或有自發性或藥物性止血功能不全的病人。

- 存在臨床顯著出血風險的器質性病變，包括過去 6 個月內發生的出血性中風。
- 同時接受全身性 ketoconazole, cyclosporine, itraconazole 治療(請參閱「交互作用」)。
- 人工解脛置換。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 肝功能不全

臨床試驗中未包含肝臟酵素上升超過 2 倍的受試者。對於肝功能不全病人的資訊有限，不建議使用於此類病人。

5.1.2 出血風險

如同所有其他抗凝劑，在出血風險增加的情況使用 PRADAXA 時，皆應特別謹慎。於 PRADAXA 治療期間，任何部位都可能發生出血。若血紅素及/或血球容積比或血壓出現不明原因的下降，即應尋找出血部位。

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	中重度腎功能不全(肌酐清除率 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) 非類固醇抗炎藥(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 近期接受切片或有重大創傷 近期發生腦內出血 腦部、脊髓或眼睛手術 細菌性心內膜炎
其他	年齡 ≥ 75 歲

當出現危及生命或無法控制的出血而需要快速逆轉 dabigatran 的抗凝血液應時，可以使用專一性之反轉劑 PRAXBIND (idarucizumab) [參見「手術與侵入性程序」、「附贈階段」及「用藥劑量」段落]。

Pradaxa 適當應進行創行性的抗凝作用監測，但在存在其他危險因子時，測量與 dabigatran 有關的抗凝作用可能有助於避免 dabigatran 的暴露量過高。

在 Pradaxa 使用者進行的國際標準化時間比(INR)檢測法並不可靠，曾有偽陽性 INR 升高的報告。因此，不應進行 INR 檢測法。稀釋凝血酶時間(diluted thrombin time, dTT)、蛇毒凝結時間(carrin clotting time, ECT)與活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time, 簡稱 aPTT)檢測法可提供有用的資訊，但這些檢測法並未標準化，應謹慎解釋結果。

表 2：可能與出血風險增加有關的客觀期凝血作用檢測之簡述。

檢測(敏感值)	適應症	
	靜脈血栓栓塞的預防	中風與全身性栓塞的預防
dTT [mg/mL]	> 67	> 200
ECT	無資料	> 3
[x-倍正常值上限]		
aPTT	> 1.3	> 2
[x-倍正常值上限]		
INR	不宜進行	不宜進行

預防非瓣膜性心臟病類病人發生中風與全身性栓塞

出血(請參閱警語及注意事項)

在 RE-LY 試驗中，當接受 150mg 治療(一天兩次)的心房顫動病人之谷底期 aPTT 高於正常範圍 2.0 - 3.0 倍時，其出血風險增高。

藥物動力學研究顯示，腎功能下降(包括與年齡有關的腎功能下降)病人的藥物暴露量增加。PRADAXA 不可用於嚴重腎功能不全(CrCL < 30 mL/min)的病人。

發生急性腎衰竭的病人應停止使用 PRADAXA。

腎功能降低(30-50 mL/min CrCL)、年齡 ≥ 75 歲、體重小於 50 kg、或併用中度 P-糖蛋白抑制劑等因素，皆可能導致血中 dabigatran 濃度增加，存在至少一項這些因素可能增高出血風險(請參閱「用法用量」)。

尚未針對 PRADAXA 與下列藥物併用的情形進行研究，其併用可能增高出血風險：傳統肝素(維持中央靜脈或動脈導管暢通所需的劑量或進行心房顫動之導管電氣絕緣術期間除外)與肝素衍生物、低分子量肝素(LMWH)、fondaparinux、desirudin、血凝素酶、GPIIb/IIIa 受體拮抗劑、ticlopidine、dextran、sulfapyrazone、rivaroxaban、prasugrel、維他命 K 拮抗劑與 P-糖蛋白抑制劑、劑型(但不限於)itraconazole、tacrolimus、環孢素、nintedanib、tipranavir、nelfinavir 與 saquinavir。

研究顯示，PRADAXA 與 P-糖蛋白抑制劑 glecaprevir/pibrentasvir 之固定劑量複方劑併用會增加 dabigatran 的暴露量，也可能增加出血風險。

與 dronedarone 併用會增加 dabigatran 的暴露量，因此不建議如此類(請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

與 ticagrelor 併用會增加 dabigatran 的暴露量，且因此可能出現增加出血風險之藥效學交互作用。

併用選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin re-uptake inhibitors, 簡稱 SSRI)或選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, 簡稱 SNRIs)的病人，其出血風險可能增高。

5.1.3 以纖維蛋白溶解劑(fibrinolytic agents)治療急性缺血性中風

若根據當地標準範圍，病人的凝血酶時間(TT)或蛇毒凝結時間(ECT)或活化部分凝血活酶時間(aPTT)未超過正常值上限(ULN)，則可考慮使用纖維蛋白溶解劑(fibrinolytic agents)治療急性缺血性中風。

在出血風險增高的狀況(例如，近期接受組織切片檢查、或有重大創傷、細菌性心內膜炎)，通常須進行密切的觀察(監測出血徵兆或實驗室狀況)。

用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)

研究顯示，手術前後用於短期止痛的非類固醇抗炎藥(NSAID)與 PRADAXA 併用時，不會增高出血風險。在 PRADAXA 治療期間，若使用半衰期超過 12 小時的 NSAID，建議密切注意出血徵兆。

預防非瓣膜性心臟病類病人發生中風與全身性栓塞

提供心房顫動病人使用，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 ASA 及 Clopidogrel)將會增加出血風險兩倍；若與非類固醇抗炎藥(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)，用於心房顫動病人預防發生中風以外的過應症。但應注意，RE-LY 試驗結果並未證實 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。

具體而言，≥ 75 歲病人若併用抗血小板或強效 P-糖蛋白抑制劑，大出血(包括腦內出血)風險會增加。

體重 < 50 kg 或 BMI < 25 之病人出血風險明顯增高。

5.1.4 心臟栓塞

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)。心臟梗塞與 dabigatran etexilate 治療之間的關係尚未建立。

5.1.5 與 P-糖蛋白誘導劑的交互作用

PRADAXA 與 P-糖蛋白誘導劑 rifampicin 併用會導致血漿中 dabigatran 濃度降低。其他 P-糖蛋白促進劑(例如 rifampicin 或 carbamazepine, phenytoin)應慎也會降低血中 dabigatran 濃度，因此與這些藥品應避免併用(請參閱「交互作用」與「特殊族群之藥物動力學」)。

5.1.6 抗凝劑治療病人

抗凝劑治療病人(尤其抗凝劑覆蓋三陽性者)發生血栓栓塞事件的風險增加，雖然已證實 Pradaxa 對於靜脈血栓栓塞的治療與預防功效，但尚未針對抗凝劑治療病人族群進行過研究。

因此，在抗凝劑治療病人使用 Pradaxa 之前，建議進行加考量所有的治療選擇(包括增加他藥劑量或拮抗劑的標準療法)。

5.1.7 手術與侵入性醫療程序

正在使用 PRADAXA 的病人接受手術或侵入性醫療程序時，出血風險會增高，因此，進行手術時可能須暫時停用 PRADAXA。

預防非瓣膜性心臟病類病人發生中風與全身性栓塞

進行心臟復律時病人可繼續使用 PRADAXA，接受用於治療心房顫動之導管電氣絕緣術的病人無需中斷 PRADAXA 治療(一天兩次 150 mg)(請參閱「用法用量」)。

如有需要緊急手術或緊急醫療程序而必須快速反轉抗凝作用時，可投以 PRADAXA 之專一性反轉劑 PRAXBIND (idarucizumab)。

反轉 dabigatran 治療使病人暴露在其原有疾病造成之血栓形成風險中。在 PRAXBIND (idarucizumab)給藥 24 小時後，如果病人已達臨床穩定且已達到適當的凝血功能平衡，可以恢復 PRADAXA 治療。

5.1.8 附贈階段

由於出血風險增高，進行侵入性醫療程序或手術之前，可能須暫時停用 PRADAXA。

緊急手術或緊急醫療程序；

如有需要緊急手術或緊急醫療程序而必須快速反轉抗凝作用時，可投以 PRADAXA 之專一性反轉劑 PRAXBIND (idarucizumab)。[參見「手術與侵入性醫療程序」投藥]。

急性手術/侵入性程序：

PRADAXA 應暫時停藥。如果可能的話，該手術/程序應延後到至少最後一次服用 PRADAXA 12 小時後。如果手術無法延遲，可能造成出血的風險。

預定之手術/侵入性程序：

若可能，在侵入性醫療程序或手術之前，應中斷使用 PRADAXA 至少 24 小時。對於出血風險較高的病人，或在進行可能須有良好止血功能的重度手術時，宜考慮於手術前 2-4 天停止使用 PRADAXA。腎功能不全病人的 dabigatran 清除時間可能較長。在進行任何醫療程序之前，皆應考慮此點。(請參閱表 3 與「藥物動力學」)。

表 3：侵入性醫療程序或手術之前的中斷用藥規則

腎功能(肌酐清除率[CrCl]，mL/min)	半衰期估計值(小時)	接受非緊急手術之前停用 dabigatran	
		高出血風險或重大手術	標準出血風險
≥80	~13*	2 天之前	24 小時之前
≥50 < 80	~15*	2-3 天之前	1-2 天之前
≥30 < 50	~18*	4 天之前	2-3 天之前(>48 小時)

*如需更多細節，請參閱「藥物動力學」。

嚴重腎功能異常(CrCl < 30 mL/min)的病人不可使用 PRADAXA，但若使用，則須於重大手術之前至少 5 天停止使用 PRADAXA。

若須進行緊急醫療程序，應暫時中斷 PRADAXA 治療。若可能，應將手術/醫療程序延後至使用最後一劑 PRADAXA 後至少 12 小時才進行。若手術無法延後，則出血風險可能增高。應評估此出血風險與醫療程序的緊急性如何。

5.1.9 脊椎麻醉/硬脊膜外麻醉/腰推穿刺

接受脊椎麻醉等醫療程序的病人可能需有完好的止血功能。

在創傷性穿刺或反覆穿刺時，以及長時間使用硬脊膜外導管時，脊椎或硬脊膜外血腫的風險會增高。在移除導管之後，至少須等 2 小時才可使用第一劑 PRADAXA。這些病人需要接受密切觀察，監測是否出現脊椎或硬脊膜外血腫。

的神經性徵兆與症狀。

5.1.10 醫療程序後

完全止血後即可恢復/開始 PRADAXA 治療。

5.3 操作機械能力

目前尚無 PRADAXA 是否會影響開車及機器操作能力的相關研究。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前尚無懷孕時暴露於 PRADAXA 的臨床資料，因此還不清楚對人體可能有何危險性。

有生育能力的婦女應於 PRADAXA 治療期間避孕。孕婦應避免接受 Pradaxa 治療，除非預期的利益高於風險。

6.2 哺乳

目前尚無相關臨床資料可供參考，為了安全起見，應停止哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無相關人體臨床資料可供參考。

在 70 mg/kg 劑量下(為病人血中暴露量的 5 倍)，在動物研究中觀察到對雄體生殖力的影響包括著床數下降與著床前減損數目增加。未觀察到對雌體生殖力的其他影響。對雄體生殖力無影響。在對大鼠與小鼠母體具有毒性的劑量下(為病人血中暴露量的 5 至 10 倍)，可觀察到胎兒體重與存活率下降，且胎兒差異變大。在產前與產後研究中，在對母獸具毒性的劑量下(相當於病人血中暴露量 4 倍)，可觀察到胎兒死亡率升高。

7. 交互作用

併用 PRADAXA 與可影響止血或凝血功能的藥物(包括維他命 K 拮抗劑)，可明顯增加出血風險。(請參閱「警語與注意事項」)。

Dabigatran etexilate 及 dabigatran 皆非經由細胞色素 P450 (cytochrome P450) 系統代謝；在體外試驗中，對人類細胞色素 P450 酶亦無任何影響。因此，dabigatran etexilate 或 dabigatran 應不致發生相關的藥物交互作用(請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

與 P-糖蛋白(P-gp)的交互作用

7.1 P-糖蛋白抑制劑

Dabigatran etexilate 為外流轉運蛋白 (efflux transporter) P-糖蛋白 (P-gp) 的底物。

與 P-糖蛋白抑制劑(如 amiodarone、verapamil、quinidine、全身性 ketoconazole、dronedarone、ticagrelor 與 clarithromycin 及 glecaprevir/pibrentasvir 的固定劑量複合劑)併

用時，預期會導致血漿中的 dabigatran 濃度升高。

不可併用強效 P-糖蛋白抑制劑：全身性 ketoconazole、cyclosporine、itraconazole、小心謹慎併用中及 P-糖蛋白抑制劑如 amiodarone、quinidine、verapamil 及 ticagrelor。

用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)

併用 P-糖蛋白抑制劑以及 PRADAXA 於此適應症的用法相關資訊，請參閱「用法用量」與「特殊族群之藥物動力學」。

預防非瓣膜性心臟病病人發生中風與全身性栓塞

若用於此適應症，PRADAXA 與上列 P-糖蛋白抑制劑併用時，應進行劑量調整。

治療成人急性深層靜脈血栓 (DVT) 及/或肺栓塞 (PE)

若用於此適應症，PRADAXA 與上列 P-糖蛋白抑制劑併用時，應進行劑量調整。

7.1.1 Amiodarone

併用 amiodarone 時，健康受試者的 dabigatran 暴露量增加 1.6 倍(增加 60%) (請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

預防非瓣膜性心臟病病人發生中風與全身性栓塞

在 RE-LY 試驗受試者，濃度增幅不超過 14%，且未觀察到出血風險增高。

對於在瓣膜病或瓣膜病置換手術後接受 VTE 預防治療的病人，若同時接受 dabigatran etexilate 與 amiodarone 治療，則須將 Pradaxa 劑量降為一天一次 150 mg(2 顆 75 mg 膠囊)。dabigatran etexilate 與 amiodarone 併用時，尤其在發生出血時(尤其是中度至中度腎功能不全的病人)，建議應進行密切的臨床監測。

7.1.2 Verapamil

當 PRADAXA (150 mg) 與口服型 verapamil 併用時，dabigatran 的 C_{max} 與 AUC 會增高，但此變化幅度隨 verapamil 的使用時間與劑型而有所不同。

預防非瓣膜性心臟病病人發生中風與全身性栓塞

在 RE-LY 試驗受試者，濃度增幅不超過 21%，且未觀察到出血風險增高。

在服用 dabigatran 之前一小時給予第一劑速效型 verapamil 時，dabigatran 的暴露量增幅最大(C_{max} 均增加 180%，AUC 則均增加 150%)。使用緩釋型 verapamil 時(C_{max} 均增加 90%，AUC 則均增加 70%)。或服用多劑 verapamil 時(C_{max} 均增加 60%，AUC 則均增加 50%)，此效果會逐漸降低。

因此，dabigatran 與 verapamil 併用時，必須進行密切的臨床監測(注意出血或貧血的徵象)。腎功能正常的病人若在瓣膜病或瓣膜病置換手術後同時接受 dabigatran etexilate 與 verapamil 治療，則應將 Pradaxa 的劑量降為一天一次 150 mg(2 顆 75 mg 膠囊)。中度腎功能不全的病人同時接受 dabigatran etexilate 與 verapamil 治療時，應考慮將 Pradaxa 的劑量降為一天 75 mg(請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

當 dabigatran etexilate 與 verapamil 併用，尤其在發生出血時(特別是輕度至中度腎功能不全的病人)，建議應進行密切的臨床監測。

在服用 dabigatran etexilate 後 2 小時使用 verapamil 時，未觀察到具有意義的交互作用(C_{max} 均增高 10%，AUC 均增加 20%)。其原因為服藥 2 小時之後，dabigatran 已完全被吸收。(請參閱「用法用量」)。

7.1.3 Quinidine

併用 quinidine 時，健康受試者的 dabigatran 暴露量增加 1.5 倍(增加 53%) (請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

在瓣膜病或瓣膜病置換手術後接受靜脈血栓預防治療的病人，若同時接受 dabigatran etexilate 與 quinidine 治療，則須將 Pradaxa 的劑量降為一天一次 150 mg(2 顆 75 mg 膠囊)。Dabigatran etexilate 與 quinidine 併用時，尤其在發生出血時(尤其是輕度至中度腎功能不全的病人)，建議應進行密切的臨床監測。

7.1.4 Clarithromycin

併用 clarithromycin 時，健康受試者的 dabigatran 暴露量均增加 19%，無任何臨床安全性疑慮(請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。然而，對於接受 dabigatran 併用 clarithromycin 治療的病人，無法排除存在具有臨床重要性之交互作用的可能性。因此，當 dabigatran etexilate 與 clarithromycin 併用時，尤其在發生出血時(尤其是輕度至中度腎功能不全的病人)，應進行密切的監測。

7.1.5 Ketoconazole

在使用單劑與多劑全身性 ketoconazole 之後，dabigatran 暴露量分別增加 2.5 倍(增加 150%) (請參閱「藥效性」與「特殊族群之藥物動力學」)。禁止同時使用全身性 ketoconazole 合併治療。

7.1.6 Dronedarone

在使用單劑與多劑 dronedarone 之後，dabigatran 暴露量分別增加 2.1 倍(增加 114%) 與 2.4 倍(增加 136%) (請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。不建議同時使用 dronedarone 合併治療。

7.1.7 Ticagrelor

健康受試者體內之 ticagrelor 在穩定狀態時，Dabigatran 暴露量會增加 1.46 倍(+46%)，而在同時給予初始劑量(loading dose)的 ticagrelor 與單劑的 75 mg dabigatran etexilate 時，增加 1.73 倍(+73%)。

當健康受試者在體內之 ticagrelor 處於穩定血中濃度時，dabigatran 的穩定血中暴露量會增加 1.26 倍(+26%)，同時給予初始劑量(loading dose)的 ticagrelor 與 110 mg dabigatran etexilate 時，會增加 1.49 倍(+49%)。若在服用 dabigatran 後 2 小時再給予初始劑量 180 mg ticagrelor，則暴露量的增加較不顯著(+27%)。

下列強效 P-糖蛋白抑制劑尚未經過臨床研究，但根據體外研究的結果，預期其作用應與 ketoconazole 相近：

Itraconazole 與 cyclosporine，禁止與 Pradaxa 併用。

目前尚無 posaconazole 的臨床與體外檢驗結果，不建議與 Pradaxa 併用。

7.2 P-糖蛋白的受質

Digoxin：

在針對 24 名健康受試者所進行的一項試驗中，Pradaxa 與 digoxin 併用對 digoxin 無影響，dabigatran 的暴露量亦無具有臨床意義的變化。(請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

7.3 P-糖蛋白促進劑

在以 600 mg rifampicin(一天一次)治療 7 天之後，相較於對照療法，整體 dabigatran 的 AUC₀₋₂₄ 與 C_{max} 分別降低 67% 與 66%。併用 P-糖蛋白促進劑(例如 rifampicin、聖約翰草(Hypericum perforatum)、carbamazepine、phenytoin)會降低 dabigatran 的暴露量，應避免併用(請參閱「警備與注意事項」與「特殊族群之藥物動力學」)。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性狀況摘要

預防接受重大骨科手術後發生的靜脈血栓

在一預防重大骨科手術後發生的靜脈血栓試驗中，共有 10,795 名病人在 6 項以活性藥物對照的靜脈血栓試驗中接受至少一劑藥物治療，其中 6,684 人接受 150 或 220 毫克 Pradaxa(每日一次)治療。

預防非瓣膜性心臟病病人發生中風與全身性栓塞

在研究非瓣膜性心臟病病人之中風與全身性栓塞預防的 RE-LY 試驗中，總共有 12,042 名受試者接受 dabigatran etexilate 治療，其中 6,059 人接受 150 mg dabigatran etexilate(一天兩次)治療，5,983 接受 110 mg 劑量(一天兩次)治療。

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

在治療急性深層靜脈血栓/肺栓塞的試驗(RE-COVER 與 RE-COVER II)中，總共有 2,553 位受試者接受 dabigatran etexilate 的安全性分析。所有受試者皆接受一天兩次 150 mg 的 dabigatran etexilate 治療。

Dabigatran etexilate 和 warfarin 兩種治療的藥物不良反應，是由注射治療併發症而產生服用 dabigatran etexilate 或 warfarin 開始起算(僅口服治療期間)。這包括在 dabigatran 治療期間發生的所有藥物不良反應及除了在 warfarin 和注射治療之間的調整期間外，warfarin 治療期間發生的所有藥物不良反應。

因體弱或衰弱而接受治療(短期治療，最長 42 天)的病人總計均有 9% 出現不良反應；為了預防中風與全身性栓塞而接受治療(長期治療，最長 3 年)的心房顫病人則有 22% 出現不良反應。

因急性深層靜脈血栓/肺栓塞而接受治療(長期治療，最長 6 個月)的病人有 14% 出現不良反應。

不良反應列表摘要

在所有對照之臨床試驗中，每種治療組別依不同系統器官類別及 MedDRA 標準化命名之不良反應發生率列表如下。

一般而言，本藥品的不良反應與 dabigatran etexilate 的藥理作用相關，且為不同人體器官發生出血相關的事件。

預防接受重大骨科手術後發生的靜脈血栓

在接受體弱或衰弱病人手術後接受 dabigatran etexilate 治療以預防靜脈血栓的病人，其觀察到的副作用發生率與使用 enoxaparin 的不良反應發生率範圍之內。

預防心房顫病人發生中風、全身性栓塞以及降低血管疾病造成的死亡率

在心房顫病人接受 dabigatran etexilate 治療以預防中風者，其觀察到的副作用發生率與使用 warfarin 的不良反應發生率範圍之內，僅有略過不適此一項目，在 dabigatran etexilate 組觀察到較高的發生率。

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

相較於 warfarin，急性深層靜脈血栓/肺栓塞病人接受 PRADAXA 治療時，發生不良反應的整體比率較低(14.2% 比 18.9%)。

不良反應列表

表 4：體弱或衰弱病人手術後之靜脈血栓治療預防研究、心房顫病人之血栓性中風與全身性栓塞預防及深層靜脈血栓/肺栓塞之治療研究觀察到的不良反應。各類系統器官類別的不良反應依發生率順序列出，發生率係依據以下降序方式分組：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100, < 1/10)；不常見(≥ 1/1,000, < 1/100)；罕見(≥ 1/10,000, < 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)。

SOC/常用語	體弱或衰弱病人手術後之靜脈血栓治療預防	心房顫病人之中風與全身性栓塞預防	深層靜脈血栓/肺栓塞之治療
血液及淋巴系統疾患			
貧血	不常見	常見	不常見
血紅素減少	常見	不常見	不明
血小板減少症	罕見	不常見	罕見
血球容積比降低	不常見	罕見	不明
嗜中性白血球低下	不明	不明	不明
顆粒性白血球缺乏症	不明	不明	不明
免疫系統疾患			
藥物過敏	不常見	不常見	不常見
皮疹	罕見	不常見	不常見
瘙癢	罕見	不常見	不常見
全身性過敏反應*	罕見	罕見	罕見
血管性水腫*	罕見	罕見	罕見
蕁麻疹	罕見	罕見	罕見
支氣管炎*	不明	不明	不明
神經系統疾患			
腦門出血	罕見	不常見	罕見
血管疾患			
血栓	不常見	不常見	不常見
出血	罕見	不常見	不常見
傷口出血	不常見	-	-
呼吸、胸膜與縱膈膜疾患			
鼻出血	不常見	常見	常見
咳血	罕見	不常見	不常見
腸胃疾患			
腸胃出血	不常見	常見	常見
腹瀉	罕見	常見	不常見
腹瀉	不常見	常見	不常見
消化不良	罕見	常見	常見
噁心	不常見	常見	不常見
直腸出血	不常見	不常見	常見
痔瘡出血	不常見	不常見	不常見
腸胃潰瘍包括食道潰瘍	罕見	不常見	不常見
胃食道反流	罕見	不常見	不常見

胃食道反流	罕見	不常見	不常見
嘔吐	不常見	不常見	不常見
吞嚥困難	罕見	不常見	罕見
肝臟疾患			
肝功能異常/肝功能檢測異常	常見	不常見	不常見
丙氨酸轉氨酶濃度增高	不常見	不常見	不常見
天門冬氨酸轉氨酶濃度增高	不常見	不常見	不常見
肝臟酵素濃度增高	不常見	罕見	不常見
高膽紅素血症	不常見	罕見	不明
皮膚與皮下組織疾患			
皮膚出血	不常見	常見	常見
凍瘡*	不明	不明	不明
肌肉骨骼與結締組織疾患			
關節炎	不常見	罕見	不常見
腎臟與泌尿系統疾患			
生殖泌尿道出血，包括血尿	不常見	常見	常見
全身性疾患與注射部位反應			
注射部位出血	罕見	罕見	罕見
注射部位出血	罕見	罕見	罕見
血樣分泌物	罕見	-	-
受傷，中傷與手術併發症			
外傷出血	不常見	罕見	不常見
手術切口部位出血	罕見	罕見	罕見
術後血腫	不常見	-	-
術後出血	不常見	-	-
術後貧血	罕見	-	-
術後滲漏	不常見	-	-
傷口分泌物	不常見	-	-
手術與醫療程序			
傷口引流	罕見	-	-
術後引流	罕見	-	-
*包括上市後資料			

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 出血

出血為最常發生的不良反應；因體弱或衰弱病人手術後接受短期治療的病人，均有 14% 發生出血事件；為了預防中風與全身性栓塞而接受長期治療的心房顫病人，則為每年

16.6%；急性深層靜脈血栓及/或肺栓塞的病人有 14.4%。
因這 2 種適應症而接受治療的兩個病人族群並不相同，而且出血事件分佈在數個系統器官類別(System Organ Classes, SOC)，因此表 5 與表 6 依據適應症分別列出重大出血與任何出血事件。

雖然在臨床試驗中的發生率較低，重大出血或嚴重出血事件仍可能發生，而且，無論發生部位為何，皆可能導致失能、危及生命、甚或死亡。

靜脈血栓栓塞的預防

表 5：於兩項臨床試驗之靜脈血栓栓塞預防治療期間出現出血不良反應的病人人數(%) (依劑量分列)。

	Dabigatran etexilate 150 mg (一天一次) N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg (一天一次) N (%)	Enoxaparin N (%)
接受治療者	1,866 (100.0)	1,825 (100.0)	1,848 (100.0)
重大出血	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
任何出血	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

RE-NOVATE 與 RE-MODEL 試驗中的不良反應重大出血的定義如下：

- 致命性出血
- 超過預期的臨床明顯出血，伴隨血紅素降低 ≥ 20 g/L (相當於 1.24 mmol/L; 2g/dl)。
- 超過預期的臨床明顯出血，導致需輸注細胞液或全血 ≥ 2 單位。
- 有症狀的腹膜後、腦內、眼內或骨質內出血。
- 需中斷治療的出血。
- 必須再進行手術的出血

延遲後出血(超音波或電腦斷層[CT]掃描)與腦內與骨質內出血(電腦斷層掃描或核磁共振)皆須進行客觀的檢測。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

出血 [請參閱警告與注意事項]

表 6 所示為 RE-LE 試驗中於治療期間出現嚴重出血的受試者人數。

表 6：RE-LE 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)*	347 (2.92)	409 (3.40)	426 (3.61)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.81 (0.70, 0.93)	0.94 (0.82, 1.08)	
P-值	0.0027	0.4070	
危及生命之重大出血事件	151 (1.27)	183 (1.52)	221 (1.87)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.68 (0.55, 0.83)	0.81 (0.67, 0.99)	
P-值	0.0002	0.0357	
腦內出血(ICH)*	27 (0.23)	39 (0.32)	91 (0.77)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.29 (0.19, 0.45)	0.42 (0.29, 0.61)	
P-值	<0.0001	<0.0001	
任何出血事件*	1,759 (14.78)	1,977 (16.60)	2,169 (18.39)
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.78 (0.74, 0.83)	0.91 (0.85, 0.96)	
P-值	<0.0001	0.0017	

* 經判定符合標準之出血

** warfarin 劑量已調至 INR 維持在 2 至 3

* 腦內出血(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。

* 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 (2 g/dl)或導致需輸血，或細胞液或全血至少 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)的腦內、腦內、骨質內或肌肉內出血，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，將被視為危及生命之出血：

- 致命性出血、有症狀的腦內出血、血紅素降低至少 50g/L (5 g/dl)、輸血或細胞液至少 4 單位、伴隨必須輸注凝血劑或輸注血小板，或必須進行手術醫療措施的出血。

相較於 warfarin，隨機分組至 dabigatran etexilate 110 mg (一天兩次)與 150 mg (一天兩次)的受試者，其危及生命之出血、出血性中風、與腦內出血的風險顯著較低(p<0.05)。兩種劑量之 dabigatran etexilate 的總出血發生率亦顯著較低(其他計類等性)。隨機分組至 dabigatran etexilate 110 mg (一天兩次)的受試者，其重大出血風險顯著低於 warfarin (危險比 0.81，p=0.0027)。

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

重大出血事件(major bleeding events, 簡稱 MBE)係根據「國際血栓與止血學會」(International Society on Thrombosis and Haemostasis)之建議而定義。當出血事件符合以下一或多項標準時，即屬於重大出血事件：

- 致命性出血
- 有症狀的重要部位或器官出血：例如腦內出血、骨質內出血、眼內出血、腹膜後出血、關節內出血、心包膜出血，或伴隨腔室症候群(compartment syndrome)的肌肉內出血。只有伴隨臨床症狀表現的重要部位或器官出血，才歸類於重大出血事件。
- 導致血紅素降低至少 20 g/L (1.24 mmol/L)，或導致輸注紅血球至少 2 單位的出血。

表 7 所示為在合併組試驗 RE-COVER 和 RE-COVER II 分析治療深層靜脈血栓/肺栓塞的出血事件。在合併分析中，重大出血、重大或臨床相關出血，及任何出血事件的主要安全性評估指標在 5%的 alpha 水準下皆顯著低於 warfarin。

表 7：在 RE-COVER 和 RE-COVER II 分析治療深層靜脈血栓/肺栓塞的出血事件

	Dabigatran etexilate 150 mg 一天兩次	Warfarin	相較於 warfarin 的危險比 (95% 信賴區間)
安全性分析的受試者人數	2,456	2,462	
重大出血事件	24 (1.0%)	40 (1.6%)	0.60 (0.36, 0.99)
腦內出血	2 (0.1%)	4 (0.2%)	0.50 (0.09, 2.74)
重大腸胃道出血	10 (0.4%)	12 (0.5%)	0.83 (0.36, 1.93)
致命性出血	4 (0.2%)	6 (0.2%)	0.66 (0.19, 2.36)
重大或臨床相關出血	109 (4.4%)	189 (7.7%)	0.56 (0.45, 0.71)
任何出血事件	354 (14.4%)	503 (20.4%)	0.67 (0.59, 0.77)
任何腸胃道出血事件	70 (2.9%)	55 (2.2%)	1.27 (0.90, 1.82)

兩種治療的出血事件皆是在從停止注射劑療法之後，初次使用 dabigatran etexilate 或 warfarin 時間點計算(從服口服治療期間)，也就是包括 dabigatran 治療期間發生的所有出血事件，以

及 warfarin 治療期間發生的所有出血事件；但 warfarin 與注射劑療法並重疊於前兩期的出血事件除外。

8.2.2. 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、腹瀉、腹悶不適、胃不適)，或類胃腸症狀(包括胃食道逆流 GERD、食慾差、惡酸性胃炎、胃出血、出血性胃炎、出血性腸胃炎、胃腸潰瘍)。

相較於 warfarin，PRADAXA 胃腸道出血的發生頻率較高(參見表 8)。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率分別為 5.41%、6.13%以及 4.02%，但造成胃腸道出血頻率增加的證據尚未建立。

表 8：於活性對照試驗 RE-LE 中，觀察到接受 dabigatran 治療的心房纖維顫動病人所發生之常見不良反應(≥1%)

	Dabigatran etexilate 110 mg N (%)	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Warfarin N (%)
出血與貧血*	599 (10.0)	747 (12.3)	825 (13.8)
胃出血	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)
泌尿系統出血	66 (1.10)	84 (1.39)	96 (1.60)
胃腸道疾病*	735 (12.3)	772 (12.7)	220 (3.7)
嘔吐	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 $\geq 1\%$ 且未列於上表之不良反應

8.2.3. 過敏反應

在 RE-LY 試驗中，PRADAXA 組有 0.1% 病人通報藥物過敏反應(包括蕁麻疹、皮膚潮紅、過敏性水腫、全身性過敏反應與全身性過敏性休克)。

8.2.4. 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 9。

表 9：RE-LY 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 (0.6)	45 (0.7)	50 (0.8)
ALT 或 AST > 3xULN + 總紅血 > 2xULN	11 (0.2)	14 (0.2)	21 (0.4)

由於蛋白質結合率低，dabigatran 可利用透析方式移除，不過在此種狀況使用透析的臨床經驗有限(請參閱「特殊族群之藥物動力學」)。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理分類：口服型凝血酶直接抑制劑
ATC 代碼：B01AE07 - dabigatran etexilate

藥理作用

Dabigatran etexilate 是一個小分子前驅藥，不具有任何藥理活性。口服後，dabigatran etexilate 可迅速吸收，並在血漿及肝臟內經酯酶(esterase)水解為 dabigatran。Dabigatran 為血漿中的主要活性成分，是一種強效、競爭性、可逆的凝血酶直接抑制劑。

10.2 藥效藥理特性

於凝血連續反應過程中，凝血酶(屬於胺基蛋白酶分解酶)能將纖維蛋白原(fibrinogen)轉變為纖維蛋白(fibrin)，因此抑制凝血酶就可預防血栓發生。Dabigatran 亦可抑制附著的凝血酶，與纖維蛋白鏈結的凝血酶，以及由凝血酶引發的血小板凝集。

許多動物體內及體外試驗結果顯示，在各種血栓形成的動物模型中，靜脈注射後的 dabigatran 及口服後的 dabigatran etexilate 皆有抗血栓功效及抗凝血活性。

血中的 dabigatran 濃度與抗凝血作用強度之間具有密切的相關性。

Dabigatran 可使 aPTT、ECT 與 TT 延長。

10.3 臨床前安全性資料

安全性藥理學、重複投藥之毒性與基因毒性的非臨床藥效研究資料顯示，對人體無特殊危險性。

在重複投藥多次劑量的毒性研究中，觀察到的影響係由 dabigatran 的藥效作用加重所導致。在 70 mg/kg 劑量下(為病人血中暴露量的 5 倍)，對雄性大鼠的影響包括腎臟指數下降與腎臟前囊積液增加。在對大鼠與小鼠於具有毒性的劑量下(為病人血中暴露量的 5 至 10 倍)，可觀察到胎兒體重與存活率下降，且胎兒畸形率增加。在產後研究研究中，在對母鼠具有毒性的劑量下(相當於病人血中暴露量 4 倍)，可觀察到胎兒死亡率升高。

在大鼠與小鼠進行的終身毒理學研究顯示，使用最高 200 mg/kg 劑量的 dabigatran etexilate，皆未發現致癌性。

9. 適量

適應症

由於 PRADAXA 的藥效學性質，用藥適量可能導致出血性併發症。使用超過建議劑量的 PRADAXA，會增加病人的出血風險。

治療

於發生出血性併發症，須停止治療，並尋找出血的來源。因為 dabigatran 主要經由腎臟排除，因此須維持適當的尿流量。

應根據臨床狀況給予適當的標準治療，例如需要時給予手術止血，或補充血液體積。當需要快速逆轉 dabigatran 的藥理作用時，可以使用專一性之反轉劑 PRAXBIND (idarucizumab) [參見「警告及注意事項」、「手術與侵入性程序」及「術前階段」]

此外，亦可考慮使用新鮮的全血或新鮮的冷凍血漿。

可考慮使用濃縮的凝血因子(活化或非活化)或重组 VIIa 因子。有些實驗證據顯示這些藥物可逆轉 dabigatran 之抗凝血作用，但其在臨床上的效用及可能造成出血的危險則尚未經過系統性的證明。凝血檢測(Coagulation tests)在用過這些逆轉 dabigatran 作用的藥物後，可能變得不可信。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。所有的血液治療都必須依據醫師的判斷進行。

11. 藥物動力學特性

Dabigatran etexilate mesylate 係以 dabigatran etexilate 鹽形式被吸收，然後此鹽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。在健康受試者與病人，於 10 至 400 mg 劑量範圍內，dabigatran 呈現劑量成比例的藥物動力學性質。

吸收

口服 dabigatran etexilate 之後，dabigatran 的絕對生物可用率(absolute bioavailability)約為 3 至 7%。Dabigatran etexilate 為 P-糖蛋白這種排除性運送蛋白(efflux transporter)的底質。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 的生物可用率並無影響；空腹或飯後服用 PRADAXA 皆可。

在服用不含藥效外殼的藥物顆粒時，口服 dabigatran etexilate 的生物可用率會較標準膠囊劑型增加 1.4 倍(±37%)。因此，服用前不可將 PRADAXA 膠囊弄碎、咀嚼或打開。

分佈

Dabigatran 約有 35% 與人體血漿蛋白質結合，Dabigatran 在紅血球對血漿的分佈比例低於 0.3(以總放射活性測量)。Dabigatran 的分佈容積為 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。每天兩次服用時，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% 在其後被回收。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)水解而成為其活性的 dabigatran，此為其主要的代謝反應。Dabigatran 並非 CYP450 酶系的底質、抑制劑或誘劑。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%。

11.1. 藥物動力學於特殊族群

11.1.1. 腎功能不全

在第一期試驗中，中度腎功能不全(肌酐清除率 30-50 mL/min)的自願受試者口服 dabigatran etexilate 後，其 dabigatran 的暴露量(濃度曲線下面積)較腎功能正常者的高。

倍。

相較於腎功能正常者，少數中度腎功能不全(肌酐清除率 10-30 mL/min)自願受試者的 dabigatran 暴露量(濃度曲線下面積)均增加 6 倍，半衰期約延長 2 倍(請參閱「用法用量」與「禁忌症」)。

已針對 7 個無心腎臟的末期腎病(ESRD)病人，進行以血液透析方式清除 dabigatran 的情形。以 700 mL/min 透析液流速進行 4 小時的透析，血液流速為 200 mL/min 或 350-390 mL/min，這可分別清除 50% 或 60% 的 dabigatran 濃度。至血液流速 300 mL/min，透析所清除的藥物量與血液流速成正比。Dabigatran 的抗凝血活性會隨其血中濃度降低而減少，藥物動力學/藥效學關係不受透析程序影響。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

RE-LY 試驗中的肌酐清除率中位數為 68.4 mL/min。RE-LY 試驗有將近一半(45.8%)的受試者肌酐清除率 > 50 但 < 80 mL/min。相較於腎功能正常(肌酐清除率 ≥ 80 mL/min)的病人，中度腎功能不全(肌酐清除率 30-50 mL/min)病人的用藥前與用藥後 dabigatran 血中濃度平均分別為 2.29 倍與 1.81 倍。

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

RE-COVER 試驗中的肌酐清除率中位數為 100.3 mL/min，有 21.7% 的受試者有輕度腎功能不全(CrCl > 50 但 < 80 mL/min)，4.5% 的受試者有中度腎功能不全(CrCl 在 30 與 50 mL/min 之間)。相較於 CrCl > 80 mL/min 的受試者，輕度與中度腎功能不全之受試者的穩定狀態 dabigatran 谷底濃度平均分別為 1.8 倍與 3.4 倍。RE-COVER II 試驗亦發現相近的肌酐清除率值。

11.1.2. 老年人

針對老年受試者進行的特定藥物動力學第一期試驗顯示，其濃度曲線下面積(AUC)為年輕受試者的 1.4 至 1.6 倍(增加 40 至 60%)，最高血中濃度(C_{max})則為 1.25 倍(增加 25%)以上。

對於年長的男性與女性受試者(> 65 歲)，老年女性的 AUC_{0-∞} 與 C_{max} 均為年輕女性的 1.9 倍與 1.6 倍，老年男性的 AUC_{0-∞} 與 C_{max} 則為年輕男性(18-40 歲)的 2.2 倍與 2.0 倍。

所觀察到的 dabigatran 暴露量增加，與因年齡增長所導致的肌酐清除率降低具有相關性。

年齡對 dabigatran 暴露量的影響已在 RE-LY 試驗中獲得證實，≥ 75 歲受試者的谷底濃度均為 1.3 倍(增加 31%)，而且 < 65 歲受試者的谷底濃度約較 65 至 75 歲之受試者低。



11.1.3. 肝動能不全

在第一期試驗中，針對 12 名中度肝動能不全者(Child Pugh B)與 12 名對照組受試者進行比較時發現，其 dabigatran 暴露量並無差異。

用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)

中度與重度肝動能不全(Child-Pugh B 與 C)的病人，或預期對存活有任何影響之肝臟酵素升高至 ≥ 2 倍正常值上限(ULN)之肝臟疾病的病人，皆未納入臨床試驗中。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

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至少 2 倍)，或罹患 A、B 或 C 型肝炎者，均未納入臨床試驗。

對於肝動能不全病人的資訊有限，不建議使用於此類病人。

治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)

中度與重度肝動能不全(Child-Pugh B 與 C)的病人，或預期對存活有任何影響，或肝臟酵素升高至 ≥ 2 倍正常值上限(ULN)之肝臟疾病的病人，皆未納入臨床試驗中。

11.1.4. 體重

體重 > 100 公斤者的 dabigatran 谷底濃度的較體重 50 - 100 公斤者低 20%。大部分(80.8%)受試者的體重屬於 ≥ 50 公斤，但 < 100 公斤的範圍，未檢測到顯著的差異。體重 ≤ 50 公斤之病人的相關資料目前仍極少。

11.1.5. 性別

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

女性心房顫動病人的谷底期與劑後濃度為男性的 1.3 倍(高 30%)。此發現不具臨床相關性。

用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)

在靜脈血栓栓塞初始預防試驗中，女性受試者的活性藥物暴露量均為男性的 1.4 至 1.5 倍(高 40 至 50%)。此發現不具臨床相關性。

11.1.6. 人種

針對白種與日本自願受試者，研究使用單劑與多劑時的 dabigatran 藥物動力學後，發現人種對 dabigatran 的藥物動力學並無其臨床重要性的影響。

目前針對黑人病人的藥物動力學資料不多，但已有的資料顯示其不存在其臨床意義的差異。

在服用 dabigatran 之前一小時給予第一劑速效型 verapamil 時，dabigatran 的暴露量增幅最大(C_{max} 增為原來的 2.8 倍[增高 180%]，AUC 則增為 2.5 倍[增高 150%])。使用緩釋型 verapamil 時(C_{max} 增為原來的 1.9 倍[增加 90%]，AUC 則增為 1.7 倍[增加 70%])，或使用多劑 verapamil 時(C_{max} 增為原來的 1.6 倍[增加 60%]，AUC 則增為 1.5 倍[增加 50%])，此效果會逐漸降低。其原因為長期接受 verapamil 治療時，會將轉運中的 P-糖蛋白。

若在服用 dabigatran etexilate 後 2 小時才使用 verapamil，則未觀察到具有意義的交互作用(C_{max} 均增高 10%，AUC 均增高 20%)。其原因為服藥 2 小時之後，dabigatran 已完全吸收。(請參閱「用法用量」)。

目前尚無法對型 verapamil 的相關資料，但依據此交互作用的機轉，預期應不存在具有意義的交互作用。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

RE-LY 試驗的群體藥物動力學研究顯示，在 verapamil 使用者觀察到的谷底期 dabigatran 濃度並無重要變化(請參閱「交互作用」)。

11.2.2.4. Ketoconazole

使用單劑全身性 ketoconazole(400 mg)之後，整體 dabigatran 的 $AUC_{0-\infty}$ 與 C_{max} 均增為原來的 2.4 倍(增高 138% 與 135%)。使用多劑 400 mg ketoconazole (一天一次)之後，則增為 2.5 倍(增高 153%與 149%)。Dabigatran 達到最高濃度的時間，末端半衰期與平均停留時間，皆不受 ketoconazole 影響。禁止使用全身性 ketoconazole 合併治療。

11.2.2.5. Clarithromycin

併用 clarithromycin 500 mg(一天兩次)與 dabigatran etexilate 時，無具臨床意義的藥物動力學交互作用存在(C_{max} 均增高 15%，AUC 均增高 19%)。

11.2.2.6. 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(一天兩次)，第 3 天時有或無併用 quinidine，同時使用 quinidine 會使 dabigatran 的 $AUC_{0-\infty}$ 與 C_{max} 平均增為原來的 1.5 倍左右(分別增高 53%與 56%)。

11.2.2.7. Ticagrelor

同時給予單劑 75mg 的 dabigatran etexilate 與初始劑量 180 mg 的 ticagrelor 時，dabigatran 的 AUC 與 C_{max} 會分別增加 1.73 倍及 1.95 倍(+73%及 95%)，但在給予多劑 ticagrelor 90 mg(每日兩次)後，dabigatran 暴露的 AUC 與 C_{max} 增幅會分別降低至 1.56 倍與 1.46 倍(+56%及 46%)。

11.2. 藥物動力學交互作用

體外藥物交互作用試驗結果未發現 dabigatran 對細胞色素 P450(cytochrome P450)具有抑制或促進作用，在健康志願受試者人體試驗也得到相同的結果，dabigatran 與下列藥品未產生任何交互作用：atorvastatin(CYP3A4)與 diclofenac(CYP2C9)。

Atorvastatin：Dabigatran etexilate 與 atorvastatin(CYP3A4 受質)併用時，atorvastatin、atorvastatin 之代謝產物，以及 dabigatran 的暴露量皆無臨床上有意義的改變。

Diclofenac：Dabigatran etexilate 與 diclofenac(CYP2C9 受質)併用時，這兩種藥物的藥物動力學性質皆無臨床上有意義的改變，顯示 dabigatran etexilate 與 diclofenac 間交互作用影響不大。

11.2.1. P-糖蛋白抑制劑/促進劑交互作用

前驅物 dabigatran etexilate (而非 dabigatran)為清除轉運蛋白(efflux transporter) P-糖蛋白的受質，因此，已針對其與轉運蛋白 P-糖蛋白之抑制劑與促進劑的併用情形進行研究。

11.2.2. 與 P-糖蛋白抑制劑併用

11.2.2.1. Amiodarone

Dabigatran etexilate 與單劑口服型 600 mg amiodarone 併用時，amiodarone 與其活性代謝物 DEA 的吸收量與吸收速率基本上皆未改變。Dabigatran 的 AUC 與 C_{max} 則分別增為原來的 1.6 倍與 1.5 倍(增高 60%與 50%)。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

RE-LY 試驗的群體藥物動力學研究顯示，在 amiodarone 使用者觀察到的谷底期 dabigatran 濃度並無重要變化(請參閱「交互作用」)。

11.2.2.2. Dronedarone

Dabigatran etexilate 與 dronedarone 併用時，在使用多劑 400 mg dronedarone(一天兩次)後，整體 dabigatran 的 $AUC_{0-\infty}$ 與 C_{max} 量位分別增為原來的約 2.4 倍與 2.3 倍(增高 136%與 125%)，使用單劑 400 mg 之後，則分別增為原來的約 2.1 倍與 1.9 倍(增高 114%與 87%)。Dabigatran 的末端半衰期與腎臟清除率不受 dronedarone 影響。若在服用 dabigatran etexilate 之後 2 小時使用單劑或多劑 dronedarone，則 dabigatran 的 $AUC_{0-\infty}$ 分別增為原來的 1.3 倍與 1.6 倍。不建議使用 dronedarone 合併治療。

11.2.2.3. Verapamil

Dabigatran etexilate 與口服型 verapamil 併用時，dabigatran 的 C_{max} 、AUC 會增高，其增幅與 verapamil 的使用時間與劑型有關。

相較於單獨使用 dabigatran etexilate，併用初始劑量 180 mg ticagrelor 與 110 mg dabigatran etexilate(在穩定狀態下)時，dabigatran 的曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)與最高血漿中濃度(C_{max})，分別增加了 1.49 倍與 1.65 倍(增加 49%與 65%)。若在服用 110 mg dabigatran etexilate(在穩定狀態下)之後兩小時，給予初始劑量 180 mg 的 ticagrelor，則 dabigatran $AUC_{0-\infty}$ 與 C_{max} 的增幅，會分別下降至僅較單獨使用 dabigatran etexilate 時增加 1.27 倍與 1.23 倍(增加 27%與 23%)。相較於單獨使用 dabigatran etexilate，使用一天兩次 90 mg ticagrelor(維持劑量)與 110 mg dabigatran etexilate，可使投投之後的 dabigatran $AUC_{0-\infty}$ 與 C_{max} 分別增加 1.26 倍與 1.29 倍。

11.2.3. 與 P-糖蛋白受質併用

Digoxin

Prodrugs 與 digoxin 併用，並無發現藥物動力學交互作用。dabigatran 或 pro-drug dabigatran etexilate 的暴露量均無具有臨床相關的變化。

11.2.4. 與 P-糖蛋白促進劑併用

Rifampicin

先以促進劑 rifampicin 600 mg(一次一次)連續治療 7 天，可使整體 dabigatran 的暴露量與總暴露量分別降低 65.5%與 67%。於停止 rifampicin 治療第 7 天時，此促進作用會減小，dabigatran 的暴露量即接近正常值。再繼續進行 7 天治療時，整體可用率未進一步增加。

11.2.5. 與血小板抑制劑併用

11.2.5.1. 乙醯水楊酸(Acetylsalicylic acid, 阿司匹靈 ASA)

在一項針對心房顫動病人進行的第二期試驗中，研究併用 dabigatran etexilate 與乙醯水楊酸(ASA)對出血風險的影響。在此試驗中，受試者根據隨機分配併用 ASA。邏輯迴歸分析結果顯示，併用 ASA 與 150 mg dabigatran etexilate (一天兩次)會增高所有出血的風險，使用 81 mg 與 325 mg ASA 時風險分別增加 12%、18%與 24%。

第三期試驗 RE-LY 的資料顯示，ASA 或 clopidogrel 與 dabigatran etexilate(110 或 150 mg，一天兩次)併用會增加重大出血的風險。不過，併用 ASA 或 clopidogrel 時出血事件風險增加的情形，同樣發生在 warfarin。

11.2.5.2. 非類固醇抗炎藥(NSAID)

手術前後用於短期止痛的非類固醇抗炎藥(NSAID)與 dabigatran etexilate 併用時，不會增加出血風險。在 dabigatran etexilate 治療期間，若使用半衰期超過 12 小時的 NSAID，建議密切監測出血徵象。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞

在 RE-LY 試驗中，所有治療組的出血風險皆會因併用 NSAID 增高。

11.2.5.3. Clopidogrel

在一項針對健康壯年男性自願受試者進行的第一期試驗中，相較於 clopidogrel 單藥療法，併用 dabigatran etexilate 與 clopidogrel 不會導致微血管出血時間(capillary bleeding times，簡稱 CBT)進一步延長。此外，將合併療法與個別單藥療法進行比較時，dabigatran 的 AUC_{0-12h} 與 C_{max}，以及用於評估 dabigatran 之凝血作用的 aPTT、ECT 或 TT(比 Fila)，或用於評估 clopidogrel 之作用的血小板凝集抑制作用(inhibition of platelet aggregation，簡稱 IPA)，基本上都未改變。使用初始劑量 300 或 600 mg 的 clopidogrel 時，dabigatran 的 AUC_{0-12h} 與 C_{max} 均為原來的 1.3 至 1.4 倍(增高 30 至 40%)。(請參閱 ASA 相關章節)。

11.2.6. 抗血小板劑或其他抗凝劑

Dabigatran etexilate 與抗血小板劑或其他抗凝劑併用會增加出血的風險(請參閱「警誡與注意事項」)。

LMWH

尚未針對併用 LMWH (例如 enoxaparin)與 dabigatran etexilate 進行研究。以皮下注射劑型 40 mg enoxaparin (一天一次)治療 3 天後再轉用 dabigatran etexilate 時，在使用最後一劑 enoxaparin 後 24 小時，dabigatran 的暴露量與最低劑量單獨使用 dabigatran etexilate (單劑 220 mg)後的暴露量，相較於單獨以 dabigatran etexilate 治療，先以 enoxaparin 治療後再使用 dabigatran etexilate 之後所觀察到的低 FXa/FIIa 活性較高。此現象被認為是 enoxaparin 治療的殘餘效應(carry-over effect)所致，不具臨床重要性。其他與 dabigatran 相關的凝血作用檢測皆不會因為先以 enoxaparin 治療而出現顯著的變化。

11.2.7. 併用選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)或選擇性血清素再吸收抑制劑(SNRIs)併用 SSRI 及 SNRIs 可導致 RE-LY 試驗所有治療組的出血風險增高。

11.2.8. 併用胃 pH 值升高劑(制酸劑)

利用對體態的動力學分析，質子幫浦抑制劑與制酸劑所引起的 dabigatran 暴露量改變不具有臨床意義。因為其影響幅度極小(制酸劑所引起的生體可用率降幅不顯著，質子幫浦抑制劑引起的降幅則為 14.6%)。

11.2.8.1. Pantoprazole

Dabigatran etexilate 與 pantoprazole 併用時，dabigatran 的血藥濃度-時間曲線下面積降低約 30%。Pantoprazole 及其他質子幫浦抑制劑在臨床試驗中與 dabigatran etexilate 併用時，未觀察到對系統性有影響。

預防非瓣膜性心房顫動病人發生中風與全身性栓塞

在第三期試驗 RE-LY 中，併用質子幫浦抑制劑不會導致在長期 dabigatran 治療降低。

平均而言，用藥後的濃度僅輕微降低(-11%)。因此，併用質子幫浦抑制劑不會增加中風或全身性栓塞的發生率，尤其與 warfarin 相較時。因此，併用 pantoprazole 所引起的生體可用率下降並不具臨床意義。

11.2.8.2. Ranitidine

Ranitidine 與 dabigatran etexilate 併用對 dabigatran 的吸收量無明顯影響。

12. 臨床試驗資料

12.1. 靜脈血栓栓塞的預防

在施用 220 mg dabigatran etexilate 後大約 2 小時所測量的穩定狀態(第 3 天後)之血漿中 dabigatran 最高濃度幾何平均值為 70.8 ng/ml，範圍為 35.2 - 162 ng/ml (第 25 - 75 百分位數範圍)。在併用預防性劑量時(即併用 220 mg dabigatran 後 24 小時)所測量的 dabigatran 最低濃度幾何平均值為 22.0 ng/ml，範圍為 13.0 - 35.7 ng/ml (第 25 - 75 百分位數範圍)。對於在股關節或膝關節置換手術後接受 220 mg dabigatran etexilate (一天一次)進行靜脈血栓栓塞預防治療的病人：

- 在併用預防性劑量 20 小時後所測量的血漿中 dabigatran 濃度的第 90 百分位數為 67 ng/mL。
- 在併用預防性劑量 20 小時後 PTT 值的第 90 百分位數為 51 秒。此為正常值上限的 1.3 倍。

未針對在股關節或膝關節置換手術後接受 220 mg dabigatran etexilate (一天一次)進行靜脈血栓栓塞預防治療的病人進行 ECT 測量。

12.2. 重大關節置換手術後，靜脈血栓栓塞(VTE)初發預防之臨床試驗

在兩項大型的隨機、平行、雙盲、劑量確定的臨床試驗，受試者為接受重大骨科手術的病人(其中一項試驗為膝關節置換手術，另一項為髋關節置換手術)，若病人已無出血危險，則於術後 1-4 小時口服 Pradaxa 75 或 110 毫克，之後每日口服一次 Pradaxa 150 (75 mg 2 顆)或 220 毫克(110 mg 2 顆)；或於術前一日起，每日接受一次 enoxaparin 40 毫克。

RE-MODEL 試驗(膝關節置換)之治療期為 6-10 天，RE-NOVATE 試驗(髋關節置換)則為 28-35 天。接受治療的病人總數分別為 2076 人(膝關節)及 3494 人(髋關節)。

此兩項試驗的主要評估指標均為靜脈血栓栓塞(包括肺栓塞[PE]、近端及遠端深層靜脈血栓形成[DVT](無論有無症狀))及所有不限原因之死亡的綜合指標。重大靜脈血栓栓塞(包括肺栓塞及遠端深層靜脈血栓形成，(無論有無症狀))與靜脈血栓栓塞相關死亡的综合指標則為次要評估指標，此指標為具有較佳的臨床相關性。此兩項試驗的結果均顯示，在所有靜脈血栓栓塞與不限原因之死亡的综合指標上，經統計 Pradaxa 220 mg 與 150 mg 的凝血效果並不劣於 enoxaparin。Pradaxa 150 mg 劑量的重大靜脈血栓栓塞發生率與其相關死亡率的點估計值，較 enoxaparin 稍低(表 10)，220 mg 劑量

Pradaxa 的結果較佳。其重大靜脈血栓栓塞的點估計值優於 enoxaparin(表 10)。

已在平均年齡 > 65 歲的病人族群進行臨床試驗。

第三期臨床試驗中男性與女性的惡化與安全性資料並無差異。

在 RE-MODEL 與 RE-NOVATE 的受試族群(5,539 名接受治療的病人)，51%同時罹患高血壓，9%同時罹患糖尿病，9%同時罹患動脈硬化，20%有靜脈功能不全病史。這些疾病均未影響 dabigatran 的靜脈血栓栓塞預防功效或出血發生率。

在主要功效評估指標方面，重大靜脈血栓栓塞與其相關死亡評估指標的資料相當均一，如表 10 所示。

所有靜脈血栓栓塞不限原因之死亡的综合評估指標資料如表 11 所示。

校正後的大出血評估指標資料如表 12 所示。

表 10：RE-MODEL 與 RE-NOVATE 骨科手術試驗之治療期間重大靜脈血栓栓塞與其相關死亡率分析

試驗	Dabigatran etexilate 220 mg (一天一次)	Dabigatran etexilate 150 mg (一天一次)	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (髋關節)			
N	909	888	917
發生率(%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
相較於 enoxaparin 的風險比值	0.78	1.09	
95% CI	0.48 - 1.27	0.70 - 1.70	
RE-MODEL (膝關節)			
N	506	527	511
發生率(%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
相較於 enoxaparin 的風險比值	0.73	1.08	
95% CI	0.36 - 1.47	0.58 - 2.01	

表 11：RE-MODEL 與 RE-NOVATE 骨科手術試驗之治療期間所有靜脈血栓栓塞與不限原因之死亡率分析

試驗	Dabigatran etexilate 220 mg (一天一次)	Dabigatran etexilate 150 mg (一天一次)	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (髋關節)			
N	880	874	897
發生率(%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
相較於 enoxaparin 的風險比值	0.9	1.28	

95% CI	0.63 - 1.29	0.93 - 1.78	
RE-MODEL (膝關節)			
N	503	526	512
發生率(%)	193 (38.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
相較於 enoxaparin 的風險比值	0.97	1.07	
95% CI	0.82 - 1.13	0.92 - 1.25	

表 12：RE-MODEL 與 RE-NOVATE 試驗中各種療法的重大出血事件

試驗	Dabigatran etexilate 220 mg (一天一次)	Dabigatran etexilate 150 mg (一天一次)	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (髋關節)			
治療的病人数，n	1,146	1,163	1,154
重大出血事件数，n(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (膝關節)			
治療的病人数，n	679	703	694
重大出血事件数，n(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

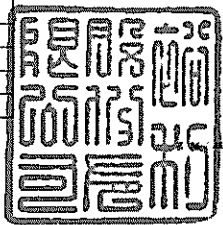
12.3. 心房顫動病人之中風與全身性栓塞預防臨床試驗

PRADAXA 療效的臨床證據係取自 RE-LY (長期抗凝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、隨機、雙盲、平行組別的試驗，在非瓣膜性、持續性、陣發性或永久性心房顫動病人，且具有以下一項或多項其他危險因子的病人，對兩種劑量之 PRADAXA (一天兩次 110 mg 與一天兩次 150 mg)與開放標示之 warfarin (將劑量調整至 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)與全身性栓塞事件综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 係有超過 50%的 warfarin 作用(由先前在心房顫動病人所進行的隨機分組、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，治療期間之中位數為 2 年。受試者平均年齡 71.5 歲，CHADS₂ 平均為 2.1，此受試者族群 64%為男性，70%為白人，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%。基線時，40%的受試者在使用阿司匹靈，6%在使用 clopidogrel。隨機分派至 warfarin 的受試者，其維持在治療範圍(國際標準化凝血時間 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，PRADAXA 110 mg(一天兩次)、PRADAXA 150 mg(一天兩次)可顯著減少主要綜合性事件(中風與全身性栓塞)的發生(請參閱表 13 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 13：在 RE-LY 研究期間首次中風或全身性栓塞(SEE)(主要評估指標)的分析(隨機分配)

	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)	135 (1.12)	203 (1.72)
相較於 Warfarin 的危險比	0.89	0.65	
(95%信賴區間)	(0.73, 1.09)	(0.52, 0.81)	
雙端性 P-值	p=0.2721	p=0.0001	
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

*劑量已調整 INR 維持在 2.0 至 3.0

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

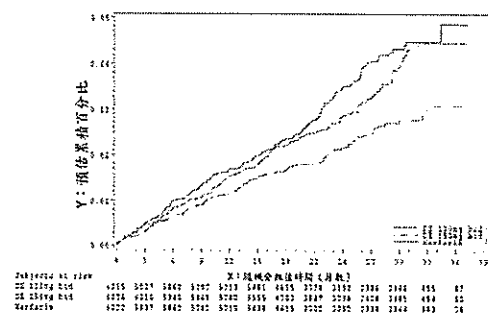


表 14 列出研究中作為綜合性評估指標的單項評估指標，包括不同中風類別、治療主要的導致在於降低中風頻率，相較於 warfarin，PRADAXA 150 mg(一天兩次)可顯著減少缺血性中風與出血性中風的發生。

表 14：在 RE-LY 研究期間首次缺血性與出血性中風的分析(隨機分配)

	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)	123 (1.02)	187 (1.59)
相較於 Warfarin 的危險比	0.91	0.64	
(95%信賴區間)	(0.74, 1.12)	(0.51, 0.81)	
P-值	0.3553	0.0001	
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	0.71	0.61	
(95%信賴區間)	(0.37, 1.38)	(0.30, 1.21)	
P-值	0.3099	0.1582	
缺血性中風			
事件發生次數(%)†	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
相較於 Warfarin 的危險比	1.13	0.76	

(95%信賴區間)	(0.89, 1.42)	(0.59, 0.98)	
P-值	0.3138	0.0351	
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	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
(95%信賴區間)			
P-值	<0.0001	<0.0001	

*劑量已調整 INR 維持在 2.0 至 3.0

*%為年事件發生率

表 15：在 RE-LY 研究期間因各種因素及心血管因素而死亡的分析(隨機分配)

	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	0.91	0.88	
(95%信賴區間)	(0.80, 1.03)	(0.77, 1.00)	
P-值	0.1308	0.0517	
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	0.90	0.85	
(95%信賴區間)	(0.77, 1.06)	(0.72, 0.99)	
P-值	0.2081	0.0430	

*劑量已調整 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，觀察到總判定的心肌梗塞 dabigatran etexilate (DE)治療組的發生率比 warfarin 治療組高。

表 16：RE-LY 研究中的其他評估項目

	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
中風/全身性栓塞事件(SEE)/死亡			
事件發生次數(%)	577 (4.85)	520 (4.32)	613 (5.20)
相較於 Warfarin 的危險比	0.93	0.83	
(95%信賴區間)	(0.83, 1.04)	(0.74, 0.93)	
P-值	0.2206	0.0015	
中風/全身性栓塞事件(SEE)/肺栓塞/死亡/重大出血(淨臨床利益[NCB])			
事件發生次數(%)	863 (7.25)	850 (7.06)	925 (7.84)
相較於 Warfarin 的危險比	0.92	0.90	
(95%信賴區間)	(0.84, 1.01)	(0.82, 0.99)	
P-值	0.0849	0.0287	
肺栓塞			
事件發生次數(%)	14 (0.12)	18 (0.15)	12 (0.10)
相較於 Warfarin 的危險比	1.16	1.41	
(95%信賴區間)	(0.54, 2.51)	(0.71, 3.06)	
P-值	0.7076	0.2980	
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	1.29	1.27	
(95%信賴區間)	(0.96, 1.75)	(0.94, 1.71)	
P-值	0.0929	0.1240	

*%為年事件發生率

*心肌梗塞中包括非缺血性心肌梗塞

表 17：RE-LY 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*
病人年齡 < 65 歲， N = 2,981			
年事件發生率(%/年)	1.47	1.69	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)	
病人年齡 ≥ 65 歲， N = 7,894			
年事件發生率(%/年)	1.26	0.98	1.47
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.86 (0.62, 1.19)	0.67 (0.47, 0.95)	
病人年齡 ≥ 75 歲， N = 7,238			
年事件發生率(%/年)	1.89	1.46	2.15
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.88 (0.66, 1.17)	0.68 (0.50, 0.92)	

*劑量已調整 INR 維持在 2.0 至 3.0

表 18：RE-LY 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*
病人年齡 < 65 歲， N = 2,981			
年事件發生率(%/年)	0.81	0.88	2.48
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)	
病人年齡 ≥ 65 歲， N = 7,894			
年事件發生率(%/年)	2.31	2.68	3.24
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	0.71 (0.56, 0.89)	0.82 (0.66, 1.03)	
病人年齡 ≥ 75 歲， N = 7,238			

	Dabigatran etexilate 110 mg，一天兩次	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin*
年事件發生率(%/年)	4.52	5.24	4.47
相較於 Warfarin 的危險比 (95%信賴區間)	1.01 (0.84, 1.23)	1.19 (0.99, 1.43)	

*劑量已調整 INR 維持在 2.0 至 3.0

依據接受 warfarin 治療者維持在穩定範圍(INR 2-3)的時間百分比，寧波將試驗中心加以分層。表 19 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 19：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, 0.77)	0.77 (0.56, 1.06)
所有原因死亡	0.78 (0.66, 0.93)	1.01 (0.84, 1.23)
重大出血	0.83 (0.68, 1.00)	1.10 (0.90, 1.33)

年齡大於等於 75 歲的病人，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腦內出血(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分別為每年 1.59%、1.00%及 2.17%；CHADS 分數=1 則為 1.88%、2.20%及 2.90%；CHADS 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 20：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	21 (1.96)	19 (1.77)	25 (2.37)

	19 (1.77)	19 (1.77)	22 (2.09)
中風			
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)	2 (0.19)	0 (0.00)	4 (0.38)

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(試驗停止日期 - 隨機分組日期)×365.25 的總計。
年發生率(%)=發生事件數/受試者-年×100

表 21：東亞子群體之主要出血事件的頻數與年發生率

	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)	37 (3.51)
致命性主要出血事件	11 (1.03)	14 (1.3)	20 (1.90)
其他 主要出血事件	15 (1.40)	10 (0.93)	19 (1.80)

RE-LY 的延伸試驗(RELY-ABLE)針對眾多持續服用與 RE-LY 試驗治療之劑量相同之 dabigatran etexilate 的受試者，提供了額外的安全性資訊。在最後一次 RE-LY 試驗回訪時，未永久停用試驗藥物的受試者，即符合參與 RELY-ABLE 試驗的條件。在 RE-LY 試驗之後參與延伸試驗的受試者，繼續接受在 RE-LY 試驗中，隨機分配之相同劑量的 dabigatran etexilate 劑量治療並追蹤，最多 43 個月(即 RE-LY 加 RELY-ABLE 的總追蹤時間，平均為 4.5 年)。總計有 5897 位受試者參與試驗，佔 RE-LY 試驗中原本隨機分配接受 dabigatran etexilate 治療之受試者的 49%，以及佔符合 RELY-ABLE 試驗參與條件之受試者的 86%。在 RELY-ABLE 試驗之延伸 2.5 年的治療期間(RELY 加 RELY-ABLE)的總暴露量最多超過 6 年，已證實使用 dabigatran etexilate 之兩種試驗劑量的長期安全性，且未發現新的安全性問題。

評估指標事件(包括重大出血及其他出血事件)的發生率與在 RE-LY 試驗一致。

繼 RE-LY 試驗之後，一項多國、非介入性研究(GLORIA-AF)，在臨床實際情況下，針對診斷出 NVAF 且接受 dabigatran etexilate 治療的病人，以前瞻的方式收集(第二階段)安全性與有效性資料。此項研究總計納入 4,859 名正在接受 dabigatran etexilate 治療的病人(劑量依據當地臨床常規及藥品仿單指示決定：55%接受一天兩次 150 mg 治療、43%接受一天兩次 110 mg 治療、2%接受一天兩次 75 mg 治療)，病人接受 2 年追蹤。CHADS₂ 與 HAS-BLED 分數平均分別為 1.9 與 1.2，在 RE-LY 試驗中 CHADS₂ 與 HAS-BLED 分數平均分別為

為 2.1 與 1.3，接受治療之平均追蹤時間為 18.3 個月。大出血發生率為 0.97/100 人年。危及生命之出血的發生率為 0.46/100 人年，腦內出血為 0.17/100 人年，腸胃出血為 0.60/100 人年，中風的發生率為 0.65/100 人年。

此外，一項針對超過 134,000 名美國 NVAF 老年病人進行的非介入性研究[Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] (接受治療時間超過 37,500 人年)，與接受 Warfarin 治療者相較，接受 dabigatran etexilate 治療者(84%)的病人接受一天兩次 150 mg 治療，16%的病人接受一天兩次 75 mg 治療)的缺血性中風(危險比 0.80，95%信賴區間[CI] 0.67, 0.96)、腦內出血(危險比 0.34，CI 0.26 - 0.46)及死亡(危險比 0.86，CI 0.77 - 0.96)的風險皆顯著降低，腸胃出血風險則相對較高(危險比 1.28，CI 1.14 - 1.44)。在大出血方面則無顯著差異(危險比 0.97，CI 0.88 - 1.07)。在臨床實際狀況下觀察到的這些結果，與 dabigatran etexilate 用於此適應症時的已知安全性及療效狀況相符。

腸胃不適的處理

在一項探索性試驗中，針對兩種處理腸胃不適症狀(GIS)的方式進行了研究：在進餐後 30 分鐘內服用 Pradaxa，或是併用 pantoprazole 每日 40mg。

在 1067 位參加試驗服用 Pradaxa 的病人中，117 位出現腸胃不適症狀的病人按以隨機分配方式接受服用以上兩種方式其中任一。

兩種方式(併用 Pantoprazole 或併用 pantoprazole 每天 40mg)都可使 55%以上出現腸胃不適症狀的病人症狀完全緩解(併用 Pantoprazole：55.9%；併用 pantoprazole：67.2%)。

在一週的治療後，併用 pantoprazole 每日 40mg 有 51.75%的病人達到症狀完全緩解，而隨服服用 Pradaxa 則有 39.0%病人可達到完全緩解。

在四週後仍無法達到症狀緩解的病人，改為接受併用方式繼續進行四週。

在繼續進行四週(共計八週)的治療後，在第一階段分配到隨服服用 Pradaxa 的病人共有 12/14 (85.7%)達到部分或完全緩解，而在第一階段分配到 pantoprazole 的病人則有 12/15 (80%)達到部分或完全緩解。

最終，共有 92 位病人(78.6%)在採用這兩種 GIS 處理方式後獲得改善(79 人完全緩解，13 人部分緩解)，其中 45 人分配到 Pradaxa 隨服服用組(39 人完全緩解，6 人部分緩解)，另外 47 人分配到 pantoprazole 組(40 人完全緩解，7 人部分緩解)。

接受心房顫動之導管電凝手術的病人

一項針對 704 名接受穩定之抗凝劑治療的病人進行之前瞻性、隨機分組、開放標示、多中心、設置盲性之研究探討獨立客觀之探索性試驗(RE-CIRCUIT)。此項試驗在陣發性或持續性心房顫動病人接受導管電凝手術時，針對未中斷之一天兩次 150 mg dabigatran etexilate 療法與未中斷之依 INR 調整的 warfarin 療法進行比較。在收錄的 704 名病人中，317 人在未中斷 dabigatran 治療的情況下接受心房顫動電凝手術，318 人在未中斷 warfarin 治療的情況下接受心房顫動電凝手術。在接受導管電凝手術之前，所有病人皆先接受

接受遠心腦超音波檢查(TEE)。Dabigatran etexilate 組有 5 名(1.6%)病人發生主要評估指標事件(依據 ISTH 標準判定的大出血)，warfarin 組則有 22 名(6.9%)(風險差異-5.3%；95% CI: 8.4, -2.2；P=0.0009)。從電氣燒灼術開始到電氣燒灼術結束之後 8 週期間，dabigatran etexilate 組病人出現中風/全身性栓塞/TIA(綜合)事件，warfarin 組則有 1 例事件(TIA)。Dabigatran etexilate 組的 MBE 與血栓栓塞事件(中風/全身性栓塞/TIA)的綜合發生率較低(5 名[1.6%]相較於 23 名[7.2%]病人)。此項探索性試驗結果顯示在進行電氣燒灼術時，與依 INR 調整的 warfarin 療法相較，dabigatran etexilate 可顯著且具有臨床重要性的降低 MBE 發生率，在中風或全身性栓塞的發生率上則無差異。

經皮股動脈介入(PCI)放置血管支架的病人

一項以前瞻性、隨機分組、開放標示、盲性評估指標(prospective, randomized, open-label, blinded endpoint, PROBE)方式進行的試驗(第三 b 期)，針對 2725 名接受支架裝置之 PCI 的非瓣膜性心房顫病人，進行 dabigatran etexilate(一天兩次 110 mg 或 150 mg)加 clopidogrel 或 ticagrelor(P2Y₁₂ 拮抗劑)雙重療法與 warfarin(調整至 INR 2.0-3.0)加 clopidogrel 或 ticagrelor 及 aspirin 三重療法的評估比較(RE-DUAL PCI)。將病人隨機分組接受 dabigatran etexilate 一天兩次 110 mg 雙重療法、dabigatran etexilate 一天兩次 150 mg 雙重療法或 warfarin 三重療法。美國以外的老年病人(所有國家為 ≥80 歲，日本為 ≥70 歲)隨機分組接受 dabigatran etexilate 110 mg 雙重療法或 warfarin 三重療法。主要評估指標為依據 ISTH 定義的大出血或具有臨床重要性的非大出血事件的綜合評估指標。Dabigatran etexilate 110 mg 雙重療法組的主要評估指標事件發生率為 15.4%(151 名病人)，相較於 warfarin 三重療法組的 26.9%(264 名病人)(HR 0.52；95% CI 0.42, 0.63；不劣性 P<0.0001，優越性 P<0.0001)，以及 dabigatran etexilate 150 mg 雙重療法組的 20.2%(154 名病人)相較於對照之 warfarin 三重療法組的 25.7%(196 名病人)(HR 0.72；95% CI 0.58, 0.88；不劣性 P<0.0001，優越性 P=0.002)。在描述性分析中，兩個 dabigatran etexilate 雙重療法組依 TIMI(心肌梗塞之血栓溶解[Thrombolysis In Myocardial Infarction]研究組織)定義之大出血事件皆較 warfarin 三重療法組少：dabigatran etexilate 110 mg 雙重療法組的 14 例事件(1.4%)，相較於 warfarin 三重療法組的 37 例事件(3.8%)(HR 0.37；95% CI 0.20, 0.68；P=0.002)，以及 dabigatran etexilate 150 mg 雙重療法組的 16 例事件(2.1%)，相較於對照之 warfarin 三重療法組的 30 例事件(3.9%)(HR 0.51；95% CI 0.28, 0.93；P=0.03)。兩個 dabigatran etexilate 雙重療法組的腦內出血發生率皆較對照之 warfarin 三重療法組低：dabigatran etexilate 110 mg 雙重療法組的 3 例事件(0.3%)，相較於 warfarin 三重療法組的 10 例事件(3.8%)(HR 0.30；95% CI 0.08, 1.07；P=0.06)，以及 dabigatran etexilate 150 mg 雙重療法組的 1 例事件(0.1%)，相較於對照之 warfarin 三重療法組的 8 例事件(1.0%)(HR 0.12；95% CI 0.02, 0.98；P=0.047)。兩個 dabigatran etexilate 雙重療法組加總的死亡、血栓栓塞事件(心肌梗塞、中風或全身性栓塞)或非計畫性的再次血管重建之綜合評估指標的發生率不劣於 warfarin 三重療法組(分別為 13.7%與 13.4%；HR 1.04；95% CI: 0.84, 1.29；不劣性 P=0.0047)。任一 dabigatran etexilate 雙重療法組與 warfarin 三重療法組之間在次要評估指標的個別項目上皆無統計上的差異。

此項試驗顯示對接受支架裝置之 PCI 的非瓣膜性心房顫病人，與 warfarin 三重療法相較，dabigatran etexilate 加上一種 P2Y₁₂ 拮抗劑的雙重療法可顯著降低出血風險，且在血栓栓塞事件綜合指標上無顯著性。

12.4. 預防植入人工心臟瓣膜之病人發生血栓栓塞的臨床試驗

一項第二期試驗，檢視了最近接受心臟機械瓣膜置換術(即於目前住院期間接受手術)以及二個月前接受心臟機械瓣膜置換術之總計 252 位病人使用 dabigatran etexilate 與 warfarin 的結果，觀察到血栓栓塞與出血事件總數(主要為輕度)於 dabigatran etexilate 組較不具優勢。病人在術後期間，其大出血事件之主要表現為出血性心包膜積液，在術後第 3 天即開始使用 dabigatran etexilate 的特定病人觀察到。

12.5. 治療成人急性深層靜脈血栓(DVT)及/或肺栓塞(PE)的臨床試驗

在兩項多中心、隨機分組、雙盲、平行組別之重複試驗(RE-COVER 與 RE-COVER II)中的臨床試驗，探討 dabigatran etexilate 對深層靜脈血栓及/或肺栓塞之療效與安全性。這些試驗旨在以急性深層靜脈血栓及/或肺栓塞病人為對象，進行 dabigatran etexilate(150 mg，一天兩次)與 warfarin(國際標準化時間比[INR] 2.0-3.0)之比較。這些試驗的主要目的為判定 dabigatran 作為主要評估指標(在 6 個月治療期內發生之有症狀的再發性深層靜脈血栓及/或肺栓塞與相關死亡的综合發生率)上，是否不劣於 warfarin。在 RE-COVER 與 RE-COVER II 試驗合併分析中，總共有 5,153 位受試者接受隨機分配，並有 5,107 位受試者接受治療。患者群體的指標事件：深層靜脈血栓-68.5%，肺栓塞-22.2%，肺栓塞與深層靜脈血栓-9.1%。最常見的危險因子：其深層靜脈血栓及/或肺栓塞之病史-21.5%，手術/創傷-18.1%，靜脈功能不全-17.6%，以及長期不活動-14.6%。基準點時的受試者特徵：平均年齡 54.8 歲，男性 59.5%，白種人 86.1%，亞洲人 11.8%，黑人 2.1%。合併疾病包括：高血壓 35.5%，糖尿病 9.0%，冠狀動脈疾病(CAD)6.8%，胃潰瘍或十二指腸潰瘍 4.1%。

試驗受試者接受固定劑量 dabigatran 治療(不進行凝血作用監測)的持續時間為 174.0 天。隨機分配至 warfarin 的受試者，維持在治療範圍(國際標準化時間比[INR] 2.0 至 3.0)的時間中位數為 60.6%。併用藥物包括血管舒張劑(vasodilators) 28.5%，腎素-血管收縮素系統作用藥物(agents acting on the renin-angiotensin system) 24.7%，降血脂藥物(lipids lowering agents) 19.1%，β-阻斷劑(beta-blockers) 14.8%，鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blockers) 9.7%，非類固醇消炎藥(NSAID) 21.7%，阿司匹靈 9.2%，抗血小板藥物 0.7%，P-糖蛋白抑制劑 2.0%(verapamil - 1.2%與 amiodarone - 0.4%)。

試驗結果顯示，在接受注射型療法治療至少 5 天的急性深層靜脈血栓及/或肺栓塞病人，dabigatran etexilate 治療(150 mg，一天兩次)的療效不劣於 warfarin(不劣性檢定之 p 值：RE-COVER 試驗 p<0.0001，RE-COVER II 試驗 p=0.0002)。相較於 warfarin，接受 dabigatran etexilate 治療(150 mg，一天兩次)之受試者發生出血事件(重大出血事件，重大或臨床相關出

血事件與任何出血事件)的機率顯著較低。

圖 2：RE-COVER 與 RE-COVER II 試驗合併資料中，至治療後時期(post-treatment period)結束為止，首次發生有症狀之靜脈血栓栓塞與相關死亡的時間。

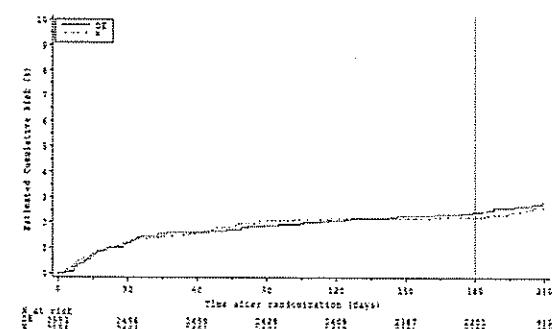


表 22：至治療後時期(post-treatment period)結束為止，RE-COVER 與 RE-COVER II 試驗合併資料的主要與次要評估指標(靜脈血栓栓塞與相關死亡、或肺栓塞的综合發生率)分析。

	Dabigatran etexilate 150 mg，一天兩次	Warfarin
RE-COVER/RE-COVER II 試驗合併		
受試者，n(%)	2,553 (100.0)	2,554 (100.0)
有症狀之再發性靜脈血栓栓塞與相關死亡	68 (2.7%)	62 (2.4%)
相較於 warfarin 之危險比	1.09	
95%信賴區間	0.77, 1.54	
次要評估指標		
有症狀之再發性靜脈血栓栓塞與所有原因之死亡	109 (4.3%)	104 (4.1%)
95%信賴區間	3.52, 5.13	3.34, 4.91
有症狀之深層靜脈血栓	45 (1.8%)	39 (1.5%)
95%信賴區間	1.29, 2.35	1.09, 2.08
有症狀之肺栓塞	27 (1.1%)	26 (1.0%)

95%信賴區間	0.70, 1.54	0.67, 1.49
靜脈血栓栓塞之相關死亡	4 (0.2%)	3 (0.1%)
95%信賴區間	0.04, 0.40	0.02, 0.34
所有原因之死亡	51 (2.0%)	52 (2.0%)
95%信賴區間	1.49, 2.62	1.52, 2.66

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝

13.2 線期

標示於鋁箔片

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。儲存於原包裝內，避免濕氣。

13.4 儲存注意事項

勿將膠囊置於藥盒或分發盒中，除非能保持膠囊原本的完整包裝。
請存放於兒童無法取得之處！

14. 病人使用須知

藥品使用說明

當新膠囊從包裝中取出時，請注意下列說明事項：

- 要取出時應沿著包裝之切割線將每個膠囊包裝
- 剝除背後的鋁箔以取出膠囊
- 不要將藥品膠囊去換回包裝之鋁箔包裝

15. 其他

修訂日期：2021 年 12 月

核定日期：2022 年 01 月

製造商

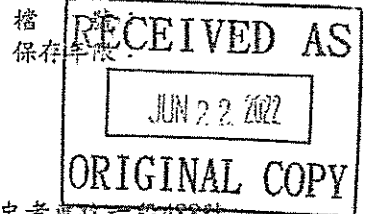
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

總商

台灣百靈佳格藥股份有限公司
台北市中山區民生東路三段 2 號 12 樓

正本

衛生福利部 函



地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02)2787-7421

傳真：

電子郵件：

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月17日

發文字號：衛授食字第1109502370號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本及仿單核定本一份

主旨：貴公司申請「普栓達膠囊110毫克（Pradaxa Capsules 110 mg）」（衛署藥輸字第025459號）適應症及仿單變更一案（案號：1109502370），本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

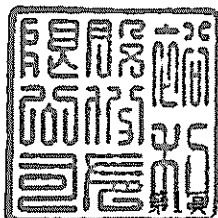
一、復貴公司110年12月16日(110)百登字第280號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

（一）適應症變更：

1、用於靜脈血栓高危險群病人，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症（VTE）。

2、預防非瓣膜性心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞。



共2頁

3、治療成人急性深層靜脈血栓 (DVT) 及/或肺栓塞 (PE)。

(二)仿單變更，詳如核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：

(02)8170-6000 分機 518，電子郵件信箱：

tywang997@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：

部長陳時中