

達栓普® 注射液/輸注液

Praxbind® Solution for injection/infusion

衛部菌疫輸字第 XXXX 號

組成

一小瓶 50 ml 裝含有 idarucizumab 2.5 g

賦形劑

Acetic acid glacial, Polysorbate 20, Sodium acetate trihydrate, Sorbitol, Water for Injection

適應症／用途

Praxbind 屬於一種專一性的 dabigatran 反轉作用劑，適用於接受普栓達 (Pradaxa) 治療、需要快速反轉 dabigatran 抗凝血作用的病人：

- 供緊急手術／緊急程序使用。
- 於威脅生命或控制不良的出血時使用。

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

Praxbind 建議劑量為 5 g。兩 50 ml 裝小瓶(2 x 2.5 g)方滿足一次完整劑量。

完整的 5 g 劑量應以靜脈注射方式施用，分成兩次各於 5-10 分鐘內完成連續輸注，或是一次注射完畢。

重新開始使用抗凝血治療

施用 Praxbind 24 小時後，若病人臨床狀況穩定且已獲充分止血，即可再重啟普栓達 (Pradaxa) 治療。[1,2]

施用 Praxbind 後，若病人臨床狀況穩定且已獲充分止血，也可開始使用其他抗凝血治療（例如：低分子量肝素）。

缺乏抗凝血治療時，病人會因潛在疾病或狀況而有發生血栓風險的可能性。

使用／操作說明

使用靜脈注射用藥品前，應以肉眼檢查是否存在異物和發生變色。

Praxbind 不得與其他藥品混合。既有的靜脈注射管可用於施用 Praxbind。在輸注開始前及結束後，都應以無菌的 9 mg/ml (0.9%) 氯化鈉溶液沖洗管線。**同一時間請勿以同一靜脈通路實施其他輸注。**

使用前，請將未開封的藥罐保存在室溫 (25°C) 下。若放入原包裝內保存並避免光照[4]，最長可保存 48 小時；若已照光則最長 6 小時。自藥瓶取出溶液後，idarucizumab 在室溫下的使用中物化性質穩定時間為 1 小時。

Praxbind 僅供單次使用、不含防腐劑。

未曾發現 Praxbind 與聚氯乙稀(polyvinyl chloride)、聚乙烯(polyethylene)或聚氨酯(polyurethane)輸注器具組或聚丙烯(polypropylene)注射器間存在不相容性。

禁忌症

無。

特殊警語及注意事項

Idarucizumab 會與 dabigatran 發生專一性結合，反轉其抗凝血作用，但不會反轉其他抗凝血劑的作用（請參閱「藥效學」）。

Praxbind 治療可搭配醫療上允許的標準支援性措施使用。

過敏

對已知對 idarucizumab 或任何賦形劑過敏（例如：全身性過敏反應）之病人，應權衡治療風險與緊急治療的可能效益。發生全身性過敏反應或其他嚴重過敏反應時，應立即停用 Praxbind 並給予適當治療。

遺傳性果糖不耐症

依建議劑量使用 Praxbind 時，賦形劑內含有 4 g 的山梨醇。對於遺傳性果糖不耐症之病人，靜脈注射山梨醇曾有發生低血糖、低磷酸鹽血症、代謝性酸中毒、尿酸增加、急性肝衰竭伴隨排泄與合成功能受損及死亡案例之報告。因此，對具遺傳性果糖不耐症之病人，應權衡 Praxbind 的治療風險與緊急治療的可能效益。

特殊族群用藥

生育、懷孕及授乳

懷孕

目前並無關於懷孕婦女使用 Praxbind 之資料。就藥品性質及預期臨床用途，目前尚未進行生殖和發育毒性試驗。當預期臨床效益高於可能風險時，則可於懷孕期間使用 Praxbind。

授乳

目前還未知 Praxbind 是否會經由人類乳汁泌出。

生育力

目前並無 Praxbind 對生育力造成影響之資料。

腎臟損傷

對腎臟損傷病人無需調整劑量，腎臟損傷不會影響 idarucizumab 之反轉作用。

第一期試驗係以肌酸酐清除率介於每分鐘 44-213 mL 之受試者為對象，進行 Praxbind 之研究，其中並未納入肌酸酐清除率低於每分鐘 44 mL 之受試者。

視腎功能障礙程度而定，總清除率相較於健康受試者而言較低，使 idarucizumab 暴露量提升。

肝臟損傷

肝臟損傷對 idarucizumab 之藥物動力學並無可預見之影響。

過去未曾對肝臟損傷病人進行 Praxbind 之研究。目前已知抗體片段主要經由腎臟的蛋白質分解同化作用排除。

老年病人／性別／種族

依據族群藥物動力學分析結果，性別、年齡和種族不會對 idarucizumab 之藥力動力學造成具臨床意義之影響。

小兒病人

目前尚未確立小兒族群使用 Praxbind 之安全性和療效。

交互作用

目前尚未對 Praxbind 和其他藥品進行正式交互作用試驗。依據本藥品藥物動力學性質及對 dabigatran 高度結合專一性，應不致與其他藥品產生具臨床意義之交互作用。

臨床前研究顯示本藥品不會和容積擴張劑、凝血因子濃縮劑及 dabigatran 以外之抗凝血劑產生交互作用（請參閱「藥效學」）。

副作用

經納入 224 名健康受試者及一項進行中第三期試驗之有限數量病人為對象，評估 Praxbind 之安全性。其中，第三期試驗病人對象為發生控制不良的出血，或需要接受緊急手術或醫療措施，並且正使用普栓達 (Pradaxa) 治療者。

試驗中並未觀察到不良反應。

用藥過量

目前並無 Praxbind 用藥過量之臨床經驗。

過去以健康受試者進行研究之最高劑量為 8 g，而該研究組並未出現安全警訊。

藥理性質

作用機轉

Idarucizumab 屬於一種 dabigatran 的專一性反轉作用劑。該物質為人類化單株抗體片段 (Fab)，對 dabigatran 的親和力極高，約比 dabigatran 對凝血酶的結合強上 300 倍。Idarucizumab-dabigatran 複合體特性為迅速結合但分解極為緩慢，代表該複合體極為穩定。Idarucizumab 與 dabigatran 及其代謝物進行強力、具專一性的結合，並中和其抗凝血作用。

臨床試驗

先前曾以三項隨機、雙盲、安慰劑對照之第一期試驗（共 283 名受試者，其中 224 人接受 idarucizumab 治療）評估 idarucizumab 在單獨使用或在施用 dabigatran etexilate 後使用下之安全性、療效、耐受性、藥物動力學和藥效學。調查族群包括健康受試者及特定年齡、體重、種族、性別和腎臟損傷族群之受試者。在這些試驗中，idarucizumab 劑量介於 20 mg 至 8 g，且輸注時間介於 5 分鐘至 1 小時。

藥物動力學和藥效學參數的代表值均取自接受 5 g idarucizumab 的 45-64 歲健康受試者（請參閱藥物動力學及藥效學）。

目前正在進行一項前瞻性、開放標籤、非隨機、非對照試驗 (RE-VERSE AD)，以正接受 dabigatran etexilate 治療且可能發生過度出血時需要緊急手術或程序，或是存在與 dabigatran 有關、足以危及生命或控制不良的出血，經治療醫師認定需要使用反轉作用劑治療者。本試驗目的為調查 5g idarucizumab 用於反轉 dabigatran 抗凝血作用的效果。反轉作用的評估依據為活化部分凝血活酶時間 (aPTT)、蛇靜脈酶凝結時間 (ECT) 或是稀釋凝血酶時間 (dTT)，以及其他凝血測試的實驗室評估數值。

個別案例的期中結果顯示，凝血標記結果與以健康受試者為對象的試驗所見相近（請參閱「藥效學」），反映出 idarucizumab 可為既定病人族群反轉 dabigatran 的抗凝血作用；部分反轉案例均藉由上述實驗室評估加以辨識。

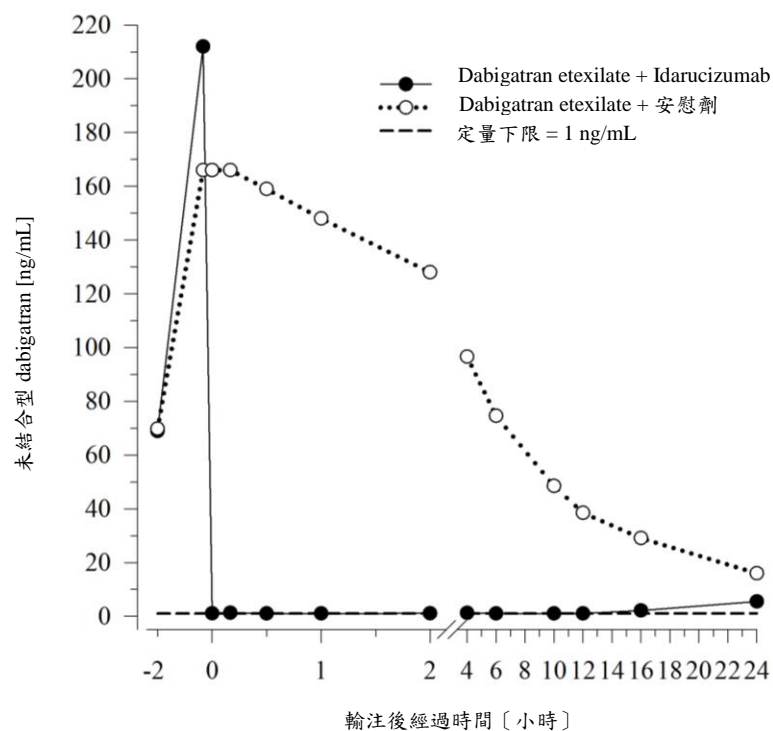
藥效學

Idarucizumab 的藥效學調查係以接受 dabigatran etexilate 之 45-64 歲健康受試者為對象，其中受試者接受一劑 5 g 的靜脈輸注。在接受調查的健康受試者中，dabigatran 暴露量的中位數峰值落於每天接受兩劑 150 mg dabigatran etexilate 的範圍。

Idarucizumab 對 dabigatran 暴露量和抗凝血活性之影響

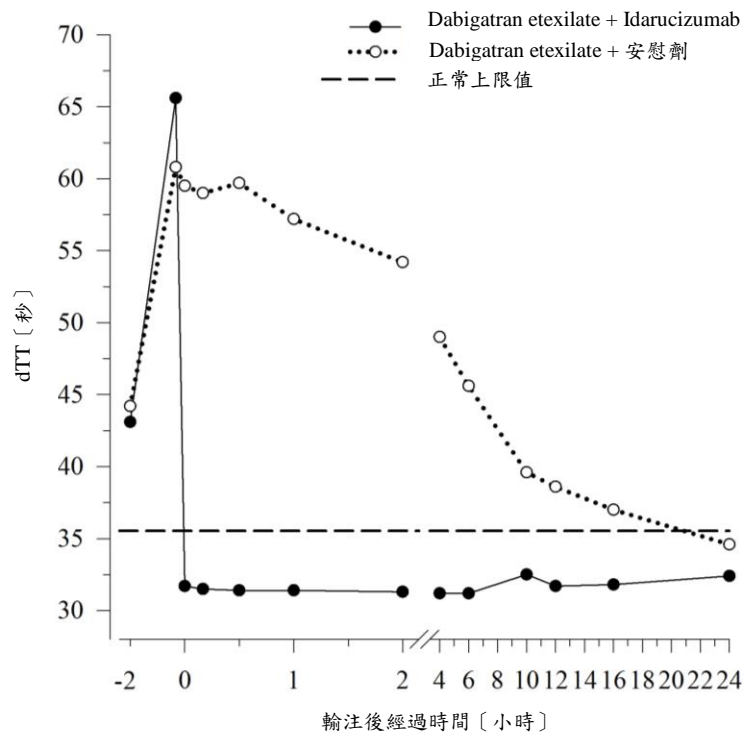
施用 idarucizumab 後，未結合型 dabigatran 的血漿濃度立即降低超過 99%，達到不具抗凝血活性的程度。已與 idarucizumab 結合的 dabigatran 血漿中濃度反映出血漿中 dabigatran 中和狀況，以及 dabigatran 自周邊的再分布。

圖一：健康受試者代表組別的未結合型 dabigatran 血漿濃度（在第 0 小時施用 idarucizumab 或安慰劑）

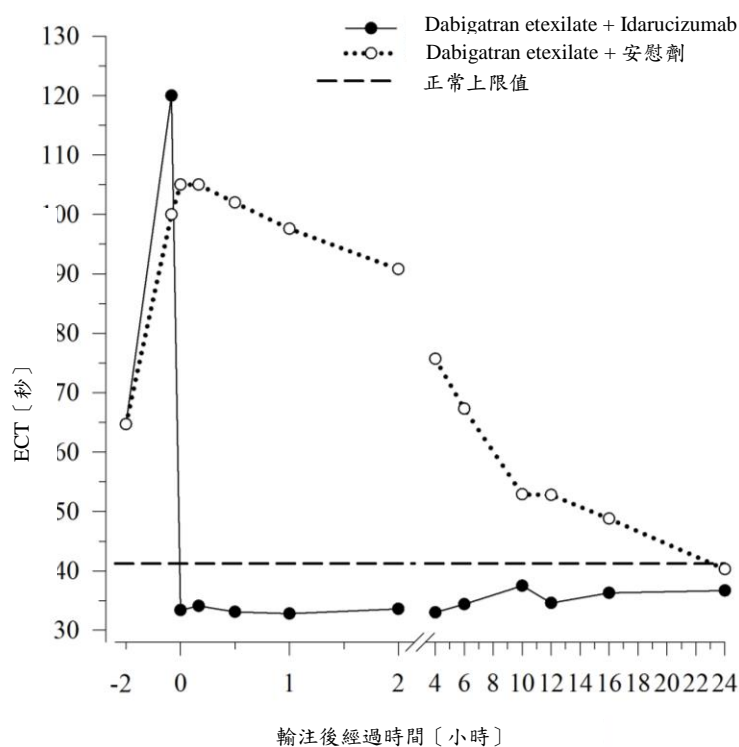


Dabigatran 可延長凝血標記的凝結時間，例如：稀釋凝血酶時間 (dTT)、凝血酶時間 (TT)、活化部分凝血活酶時間 (aPTT) 及蛇靜脈酶凝結時間 (ECT)，其中後者提供抗凝血強度之大略指標。施用 idarucizumab 後得到正常範圍數值時，代表病人體內已無抗凝血作用，而當數值高於正常範圍則代表殘餘的活性 dabigatran 或其他臨床條件，例如正使用其他藥物或存在輸血併發之凝血病變；這些檢驗也用於評估 dabigatran 的抗凝血效果。實施 idarucizumab 輸注後短時間內曾觀察到 dabigatran 誘發凝結時間延長的反轉作用，且該效果完整、持久，在為期至少 24 小時的整個觀察期內均有效。

圖二：Dabigatran 誘發凝結時間延長之反轉作用，其中以健康受試者代表組別的 dTT 為基準
(在第 0 小時施用 idarucizumab 或安慰劑)



圖三：Dabigatran 誘發凝結時間延長之反轉作用，其中以健康受試者代表組別的 ECT 為基準
(在第 0 小時施用 idarucizumab 或安慰劑)



凝血酶產生參數

Dabigatran 對內源性凝血酶電位 (ETP) 參數造成顯著影響。在 idarucizumab 輸注結束後 0.5-12 小時測定時，發現 idarucizumab 治療使凝血酶延遲時間比及至峰值時間比回歸基期值。以 ETP 測定時 idarucizumab 本身不具促凝血作用，此代表 idarucizumab 不具促血栓生成作用。

再次施用 dabigatran etexilate

在輸注 idarucizumab 的 24 小時後再次施用 dabigatran etexilate 引起預期的抗凝血活性。

免疫生成性

先前曾以 283 名受試者（其中 224 人接受 idarucizumab）為對象，在治療前後採集血清檢體進行抗體測定。

其中大約 13% (36/283) 受試者在治療前即測得對 idarucizumab 具交叉反應性的抗體，不過並未觀察到這些受試者的 idarucizumab 藥物動力學或反轉作用受到影響，也未觀察到過敏反應。

4% (9/224) 受試者出現低力價的治療後抗 idarucizumab 抗體，顯示 idarucizumab 具低免疫生成性。一個由 6 名受試者組成的子族群在第一次施用 idarucizumab 的 2 個月後接受第二次治療，其中在第二次施用前並未在這些受試者測得抗 idarucizumab 抗體；一名受試者在第二次施用後測得治療後的抗 idarucizumab 抗體。

臨床前藥效學

在一項豬隻創傷模型中，係於施用 dabigatran 後製造肝臟鈍性傷害，使其濃度達到超出治療範圍的 10 倍人體血漿濃度。在注射後 15 分鐘內 idarucizumab 即有效、迅速反轉危及生命的出血。所有 idarucizumab 劑量大約為 2.5 或 5 g 的豬隻均存活，而未使用 idarucizumab 時抗凝血組的死亡率為 100%。

臨床前研究顯示 idarucizumab 不會和以下藥物發生交互作用：

- 容積擴張劑
- 凝血因子濃縮劑，例如：凝血酶原複合體濃縮物（prothrombin complex concentrates [PCCs]，如三因子和四因子）、活化 PCCs (aPCCs) 及重組型第 VIIa 因子。
- 其他抗凝血劑（例如：dabigatran 以外的凝血酶抑制劑、諸如低分子量肝素、維生素 K 拮抗劑和肝素等第 Xa 因子抑制劑）。因此，idarucizumab 不會反轉其他抗凝血劑的作用。

藥物動力學

Idarucizumab 的藥物動力學調查係以 45-64 歲健康受試者為對象，其中受試者接受一劑 5 g 的靜脈輸注。

分布

Idarucizumab 的動力學型態為二室體分布。經靜脈輸注 5 g 後，穩定態分布容積 (V_{ss}) 之幾何平均值為 8.9 L（幾何變異係數 [gCV] 為 24.8%）。在末期時，分布容積 (V_z) 為 41.8 L（gCV 為 22.3%）。

生物轉換

目前已提出多個與抗體代謝有關的途徑。這些途徑都牽涉藉由生物降解作用使抗體成為較小分子（即小型肽或胺基酸），而這些較小分子會再吸收並重新用於蛋白質合成作用。

排除

Idarucizumab 可快速排除，其總清除率為每分鐘 47.0 mL (gCV 18.4%)、初始半衰期為 47 分鐘 (gCV 11.4%)，且終端半衰期為 10.3 小時 (gCV 18.9%)。經靜脈途徑施用 5 g idarucizumab 後，32.1% (gCV 60.0%) 在 6 小時內即排出，往後 18 小時則少於 1%。所施用劑量的剩餘部分應假定為透過蛋白質同化作用排除，而該作用主要在腎臟內進行。

毒性

根據大鼠（最長 4 週）和猴隻（2 週）重複劑量毒性試驗的臨床前資料，該藥物對人類無特殊危害。安全性藥理試驗證實對呼吸道、中樞神經或心血管系統無作用。

過去未曾透過試驗評估 idarucizumab 的致突變性和致癌性。依據其作用機制及蛋白質特性，預期並無致癌性或基因毒性。

過去未曾透過試驗評估 idarucizumab 的可能生殖作用。以大鼠（最長 4 週）和猴隻（2 週）為對象的重複劑量靜脈毒性試驗中都沒有觀察到治療相關效應。此外，在一項組織交叉反應性試驗中，並未觀察到 idarucizumab 結合於人類生殖組織的現象；因此，臨床前結果顯示應無生育力或胚胎-胎體發育之風險。

經靜脈內或靜脈旁途徑施用 idarucizumab 後，並未觀察到血管局部刺激。Idarucizumab 配方在試管中並未使人類全血發生溶血現象。

製造廠

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65, 88397

Biberach an der Riss, Germany

國外許可證持有者：

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳般格翰股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓

20150202