



# 達栓普注射液/輸注液

## Praxbind Solution for injection/infusion

衛部菌疫輸字 第 001041 號

限由醫師使用

版本日期 2023-09-15

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

一小瓶50 ml裝含有2.5 g idarucizumab

#### 1.2 賦形劑

冰醋酸(Acetic acid glacial), 聚山梨醇酯20(Polysorbate 20), 醋酸鈉(Sodium acetate trihydrate), 山梨醇(Sorbitol), 注射用水(Water for Injection)

#### 1.3 劑型

注射液 / 輸注液

#### 1.4 藥品外觀

澄清無色至微乳白色、淡黃色水溶液。

### 2 適應症

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

- 供緊急手術 / 緊急程序使用(urgent procedures)。
- 於威脅生命或控制不良的出血時使用。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

本藥限由醫師使用。

Praxbind建議劑量為5 g (2 x 2.5 g/50ml)。

Praxbind (2x2.5 g/50 ml)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快速靜脈注射。

少數病人曾在idarucizumab給藥後達24小時發生未與反轉劑結合的dabigatran分子再度釋放至血漿中，伴隨凝血時間延長（請參閱「藥理特性」）。

在以下情況，可考慮施用第二次5 g劑量的Praxbind：

- 再度發生臨床相關出血與凝血時間延長；或
- 病人需要第二次緊急手術 / 緊急程序且凝血時間延長。

相關的凝血參數包括活化部分凝血活酶時間（aPTT）、稀釋凝血酶時間（dTT）或蛇靜脈酶凝結時間（ECT）（請參閱「藥理特性」章節）。

支持額外再施用5 g PRAXBIND的資料有限。

**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。

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。

**3.2 調製方式**

使用靜脈注射用藥品前，應目視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 (30°C以下)，若於原包裝內保存並避免光照，最長可保存48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6小時。該溶液應避免暴露於光照中超過6小時。從微生物的觀點，本產品開封後應立即使用。

Praxbind僅供單次使用、不含防腐劑。

未曾發現Praxbind與聚氯乙烯(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。

**不相容性**

本產品不可與其他藥物混合。

**4 禁忌**

無。

**5 警語及注意事項****5.1 警語/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「藥效藥理特性」）。

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。

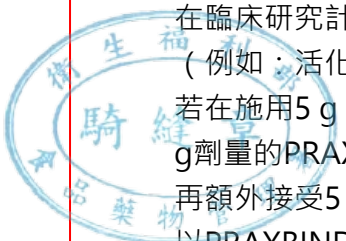
**遺傳性果糖不耐症**

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。

**血栓栓塞事件**

接受dabigatran治療的病人都有較易發生血栓栓塞事件的既有疾病狀況，反轉dabigatran療法會讓病人暴露於其既有疾病的血栓形成風險。為降低此風險，在醫療狀況適合時應考慮盡快恢復抗凝血劑治療（請參閱「用法用量」章節）。

**凝血參數再度升高**



在臨床研究計畫中觀察到施用5 g idarucizumab之後12至24小時期間，有少數病人的凝血參數（例如：活化部分凝血活酶時間[aPTT]或蛇靜脈酶凝血時間[ECT]）再度升高[請參閱用法用量]。若在施用5 g PRAXBIND之後再度出現具臨床意義的出血與凝血參數升高狀況，則可考慮再施用5 g劑量的PRAXBIND。同樣的，需要進行第二次緊急手術 / 緊急程序且凝血參數升高的病人，亦可再額外接受5 g劑量的PRAXBIND。

以PRAXBIND重複治療的安全性與有效性尚未獲得確立[請參閱藥理特性]。

### **可追溯性**

為提高生物藥品的可追溯性，應將所施用的藥品名稱(含商品名)和批號清楚地紀錄在病人檔案中。

## **6 特殊族群注意事項**

### **6.1 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。

### **6.2 哺乳**

目前還未知idarucizumab是否會經由人類乳汁泌出。

### **6.3 有生育能力的女性與男性**

目前並無Praxbind對生育力造成影響之資料。

### **6.4 小兒**

目前尚未確立18歲以下病人族群使用Praxbind之安全性和療效。目前並無這部分數據。

### **6.5 老年人**

對於年齡65歲以上老年病人無需調整劑量。

### **6.6 肝功能不全**

Idazucizumab的藥物動力學研究中，並無觀察到以評測肝功能數值變高之肝功能受損影響性；因此，肝功能不全病人並無須調整劑量。

### **6.7 腎功能不全**

對腎功能不全病人無需調整劑量，腎功能不全不會影響idarucizumab之反轉作用。

## **7 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idazucizumab不會和以下藥品產生交互作用：

- 容積擴張劑
- 凝血因子濃縮劑，例如凝血酶原複合物濃縮劑（PCC，例如3因子與4因子）、活化態PCCs（aPCCs）與重組因子VIIa。
- 其他抗凝血劑（例如dabigatran以外的凝血酶抑制劑、包括低分子量肝素、維他命K拮抗劑、肝素等的Xa因子抑制劑）。因此，idarucizumab不會反轉其他抗凝血劑的作用。

## **8 副作用/不良反應**

### **8.1 臨床重要副作用/不良反應**

[請參閱8.2臨床試驗經驗]。

## 8.2 臨床試驗經驗

Praxbind經納入224名第一期試驗之志願受試者及第三期試驗之503名病人為對象，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。

## 9 過量

試驗中並未觀察到不良反應。

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。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Idarucizumab係一種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對凝血酶的結合能力強上300倍。Idarucizumab-dabigatran複合體特性為迅速結合但分解極為緩慢，使得該複合體極為穩定。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。

### 10.2 藥效藥理特性

藥物療效類別:其他治療產品，反轉劑

藥效學:

ATC code: V03AB37

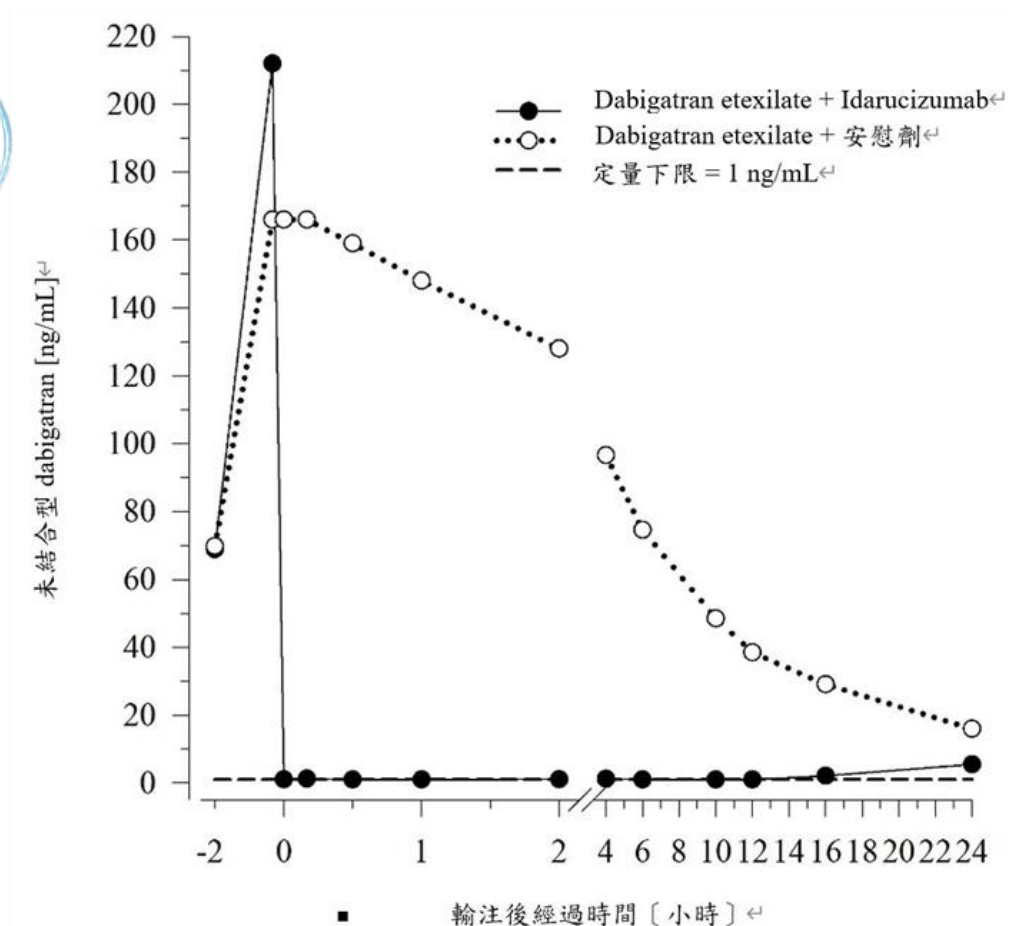
Idarucizumab的藥效學調查係以接受dabigatran etexilate之45-64歲健康受試者為對象，其中受試者接受一劑5 g的靜脈輸注。在接受調查的健康受試者中，dabigatran暴露量的中位數峰值落於每天接受兩劑150 mg dabigatran etexilate的範圍。

#### **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。

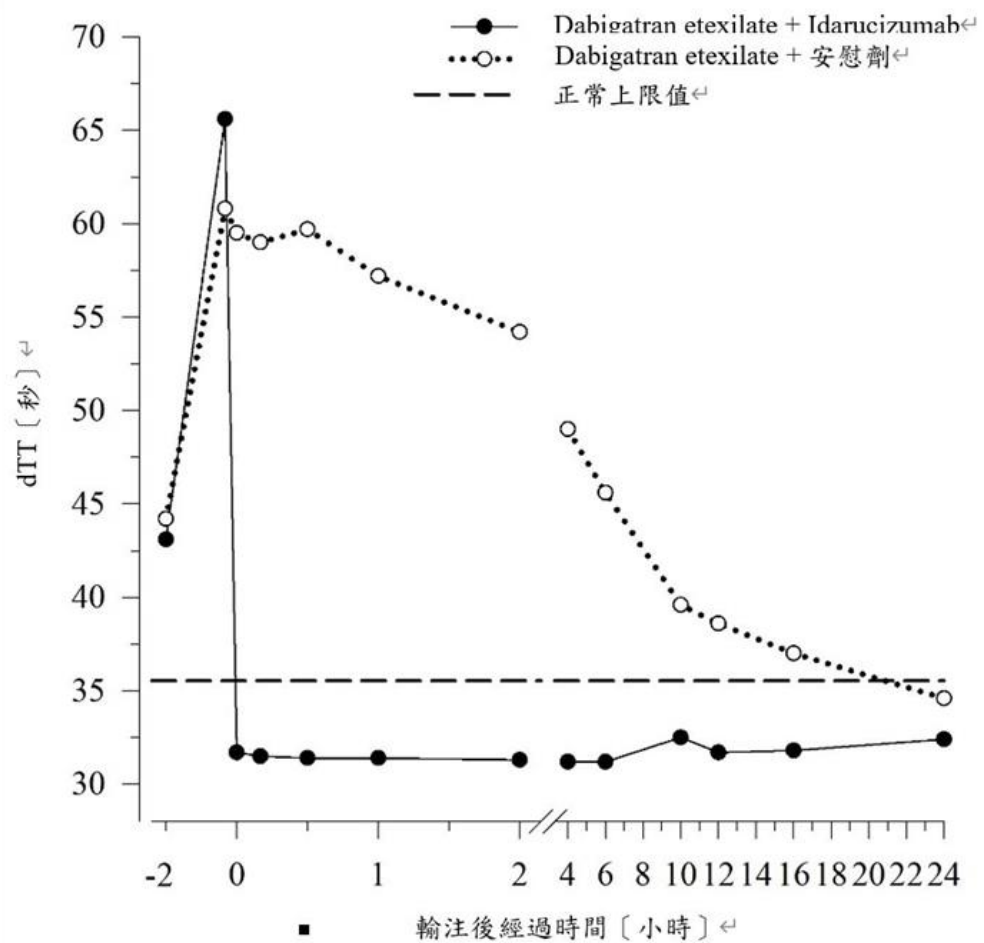
大部分病人血漿中dabigatran濃度的反轉可維持達12小時( $\geq 90\%$ )。在一個病人次群中，觀察到血漿中未結合態dabigatran的濃度再現，且凝血作用檢測結果同時升高，這可能是由周邊的dabigatran再分布所致。這是在施用idarucizumab之後1-24小時發生，時間點主要在 $\geq 12$ 小時之後。

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 )

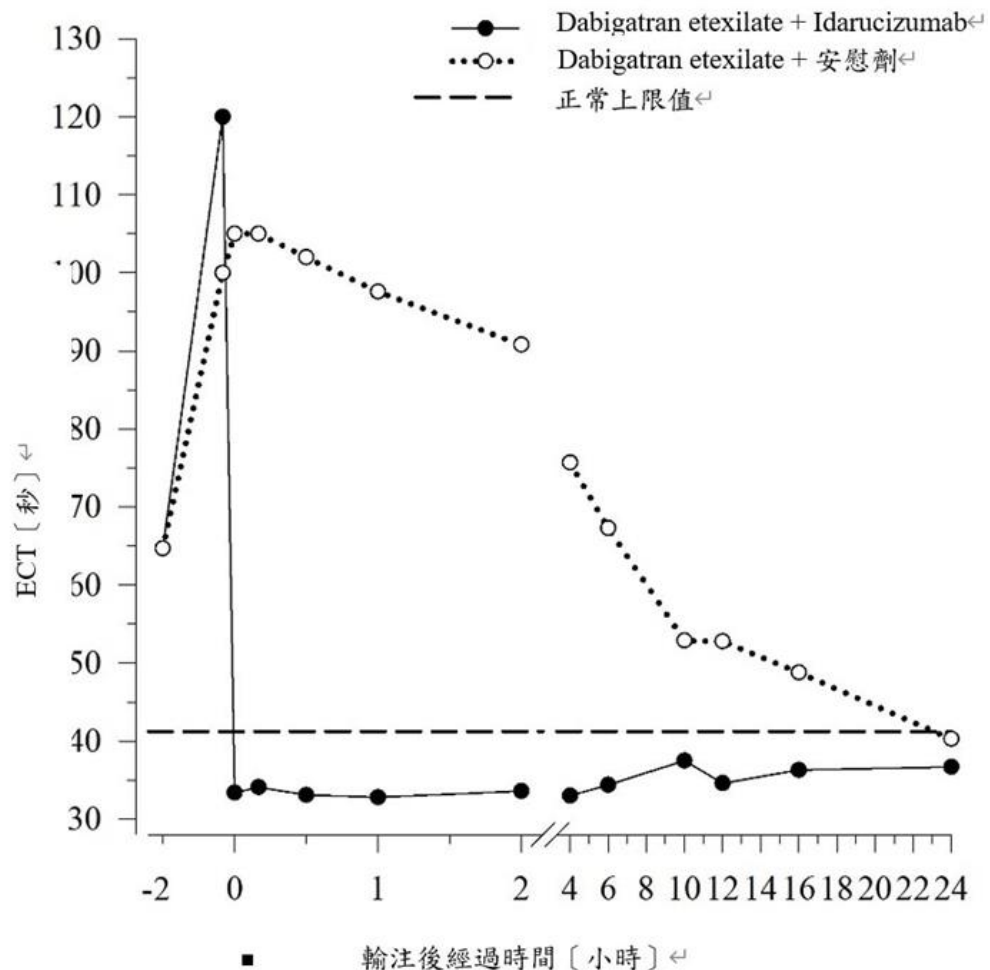


Dabigatran可延長凝血標記的凝結時間，例如：稀釋凝血酶時間 (dTT)、凝血酶時間 (TT)、活化部分凝血活酶時間 (aPTT) 及蛇靜脈酶凝結時間 (ECT)，其中後者提供抗凝血強度之大略指標。施用idarucizumab後得到正常範圍數值時，代表病人體內已無抗凝血作用，而當數值高於正常範圍則代表殘餘的活性dabigatran或其他臨床狀態，例如正使用其他藥物或存在輸血併發之凝血病變；這些檢驗也用於評估dabigatran的抗凝血效果。施與idarucizumab輸注後短時間內曾觀察到dabigatran誘發凝結時間延長的反轉作用，且該效果完在為期至少24小時的整個觀察期內持續。

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對內源性凝血酶潛力(endogenous thrombin potential, 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(thrombin lag time ratio)及至峰值時間比回歸基期值(time to peak ratio to baseline level)。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。

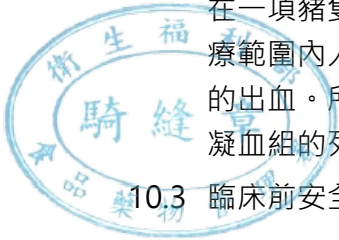
#### 免疫生成性

先前曾以283名第一期試驗受試者 (其中224名受試者接受idarucizumab) 及501名病人為對象，在治療前後採集血清檢體進行抗體測定。

其中大約12% (33/283) 第一期試驗受試者及3.8% (19/501)病人在治療前即測得對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% (10/224) 第一期試驗受試者及1.6% (8/501) 病人觀察到低力價之治療中出現可能持續的抗idarucizumab抗體，顯示idarucizumab具低免疫生成性。一個由6名第一期試驗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，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中出現之抗idarucizumab抗體。有9名病人再度使用idarucizumab(其中1人過量誤打)，所有9名皆是在首劑idarucizumab之後6天內再度用藥。所有這些再度使用idarucizumab者的抗-idarucizumab抗體檢測結果皆未呈陽性。

#### 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，其dabigatran濃度超出治療範圍內人體血漿濃度的10倍。在注射後15分鐘內，idarucizumab即有效、迅速反轉危及生命的出血。所有施打劑量約2.5或5 g idarucizumab的豬隻均存活，而未使用idarucizumab之抗凝血組的死亡率為100%。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 毒性:

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

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。

未曾透過試驗評估idarucizumab對於生殖的可能作用。以大鼠（最長4週）和猴隻（2週）為對象的重覆劑量靜脈毒性試驗中，均未觀察到雌性及雄性生殖組織有產生與藥物相關之作用。此外，在一項組織交叉反應性試驗中，並未觀察到idarucizumab結合到任何人類生殖組織；因此，臨床前結果顯示idarucizumab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注射idarucizumab後，並未觀察到血管局部刺激之現象。體外試驗結果顯示，Idarucizumab配方不會引發人類全血發生溶血現象。

## 11 藥物動力學特性

Idarucizumab的藥物動力學調查係以224位受試者進行第一期臨床試驗，其中6位為45-64歲之健康受試者，接受一劑5 g的靜脈輸注。

#### 分布

Idarucizumab的動力學型態為多相態分布，且其血管外分布非常有限。經靜脈輸注5 g後，穩定態分布容積 (Vss)之幾何平均值為8.9 L (幾何變異係數 [gCV] 為24.8%)。

#### 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小時內即經尿液排出，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。

在idarucizumab治療之後，曾觀察到蛋白尿，係為idarucizumab 5g劑量於短時間內靜脈給藥後出現的暫時性生理反應。這種暫時性的尿蛋白在idarucizumab給藥後4小時達到高峰，且可在12-24小時內回復正常。在少數個案中暫時性的尿蛋白持續超過24小時。

#### 腎功能不全病人

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。

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

根據347位不同腎功能分級之病人(肌酐清除率中位數21 - 99 mL/min)的藥物動力學試驗結果，其idarucizumab藥物暴露量(AUC<sub>0-24h</sub>)在輕度腎功能不全病人(CrCl 50- < 80 mL/min)上升38%；在中度腎功能不全病人(CrCl 30- < 50mL/min)上升90%；在重度腎功能不全病人(CrCl 0- < 30 mL/min)上升146%。由於dabigatran主要經由腎臟排除，在腎功能低下之病人亦會見到dabigatran的暴露量增加。根據以上數據以及病人研究中dabigatran抗凝血作用被逆轉的程度，腎

功能不全並不會影響idarucizumab的逆轉作用。

#### 肝功能不全病人

Idarucizumab已針對58名有各種程度肝功能不全的病人進行研究。與272名肝功能正常的病人相較，在AST / ALT升高1至<2倍正常值上限(ULN)(N=34)、2至 <3倍ULN (N=3) 與>3倍ULN (N=21)的病人，idarucizumab之 AUC中位數的變化幅度分別為-6%、37%與10%。根據12名有肝臟疾病病人的藥物動力學資料，idarucizumab的AUC較無肝臟疾病者增加10%。

#### 老年病人 / 性別 / 種族

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

## 12 臨床試驗資料

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。

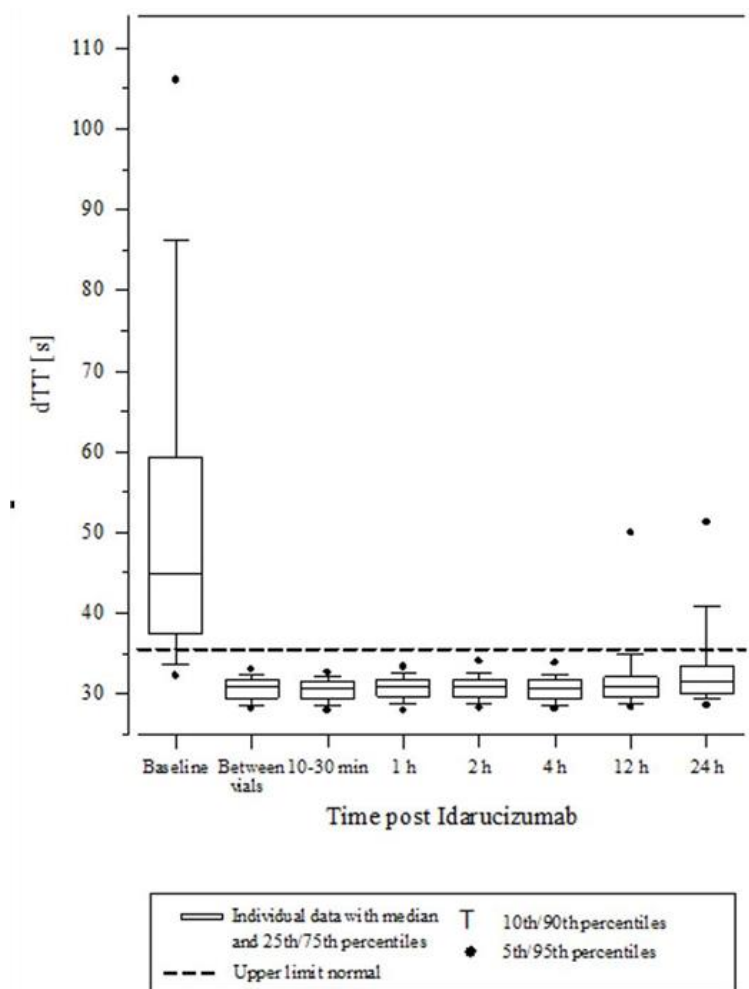
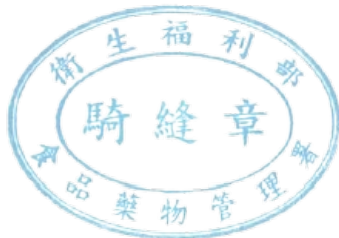
藥物動力學和藥效學參數的代表值均取自接受5 g idarucizumab的45-64歲健康受試者（請參閱藥物動力學及藥效藥理特性）。

目前正在進行一項前瞻性、開放標籤、非隨機分組、無對照組試驗 (RE-VERSE AD)，旨在探討有服用dabigatran的成年病人到院時有危及生命或控制不良的出血狀況（A組）或需要緊急手術或緊急程序（B組）之治療。主要評估指標為施用idarucizumab之後4小時內，以中央實驗室檢測之稀釋凝血酶時間（diluted Thrombin Time，dTt）或蛇靜脈酶凝結時間（Ecarin Clotting Time，ECT）評量的dabigatran抗凝血作用之反轉程度的最大百分比值。關鍵之次要評估指標為凝血作用的恢復。

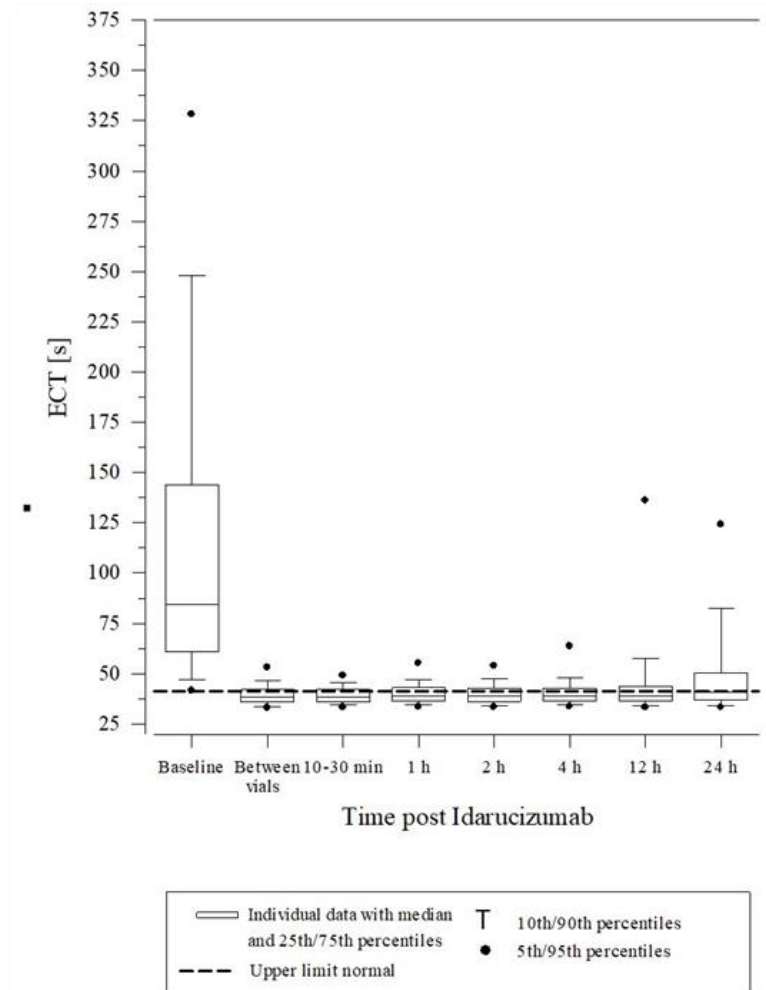
RE-VERSE AD的中期分析共納入503名病人的資料：301名病人有嚴重出血（A組），202名病人需要緊急程序/緊急手術（B組）。每組病人皆約有半數為男性，年齡中位數為78歲，肌酸酐清除率中位數為52.6 mL / 分鐘。A組與B組分別約有61.5% 與62.4%病人接受的是dabigatran 110 mg一天兩次的治療。

反轉作用僅可評量於使用idarucizumab前有表現凝血時間延長的病人。施用5 g idarucizumab 之後的前4小時內，A組與B組絕大部分病人之dabigatran抗凝血作用皆獲得完全反轉（佔可評量病人之比例分別為：dTt：98.7%；ECT：82.2%；aPTT：92.5%），反轉作用在施用後立即顯現。

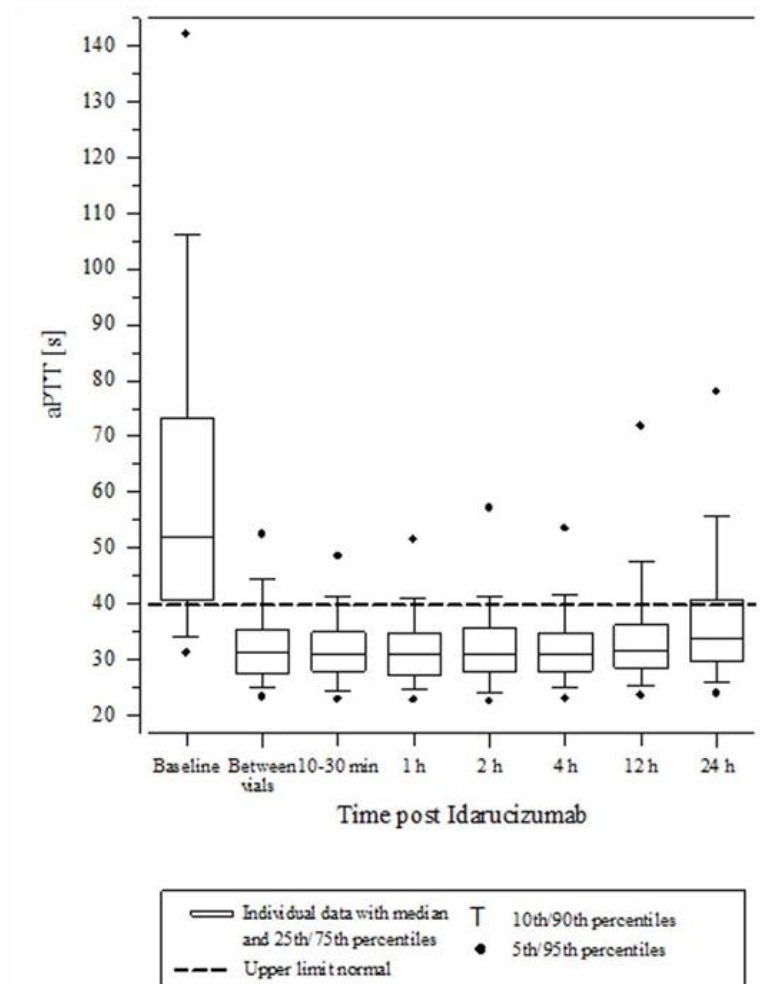
圖四：以dTt評量RE-VERSE AD 試驗病人以dabigatran誘發之凝血時間延長之反轉作用 (N=487)



圖五：以ECT評量RE-VERSE AD 試驗病人以dabigatran誘發之凝血時間延長之反轉作用(N=487)



圖六：以aPTT評量RE-VERSE AD 試驗病人以dabigatran誘發之凝血時間延長之反轉作用(N=486)



在有嚴重出血狀況的可評估病人中，有80.3%的凝血作用恢復；在需要緊急程序的病人中，有93.4%的凝血作用正常。

總計503名病人中，有101名死亡，所有的死亡皆可歸因於到院之指標事件的併發症或與同時罹患的疾病有關。有34名受試者發生血栓事件（事件發生時，34名受試者中有23名未接受抗血栓治療），而且在這些病例的血栓形成事件皆可歸因於該病人的既有健康狀態。有發生輕度的疑似過敏症狀（發燒、支氣管痙攣、過度換氣、皮疹或搔癢）的報告，無法確認其與idarucizumab的因果關係。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

每小瓶(使用Type I glass)含50mL水溶液，以膠塞、鋁蓋封口，標籤附有提把。  
每盒含兩小瓶。

#### 13.2 效期

如外包裝所示。

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6小時。從微生物的觀點，除非開封方式可排除微生物污染風險，本產品開封後應立即使用。

#### 13.3 儲存條件

保存於冷藏2°C~8°C。請勿冷凍。  
請避光保存於原包裝中。

112.09.15

13.4 儲存注意事項

使用前，請將未開封的藥罐保存在室溫 (30°C) 下，若放入原包裝內保存並避免光照，最長可保存48小時；若已照光則最長6小時。

藥品開封後保存條件，請參閱「效期」。

15 其他

中文仿單修訂：2023年04月

中文仿單核定：2023年07月

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

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號12樓