

<b>除栓素注射劑</b>	<b>5 公絲</b> <div><b>20 公絲</b></div>
<b>XIGRIS</b> <div><b>Powder for Solution for Infusion</b></div>	<b>5 mg</b> <div><b>20 mg</b></div>

#### 定性和定量組成

**XIGRIS 5 公絲注射劑**

每小瓶含 5 公絲 Drotrecogin alfa (活化型)，以 2.5 毫升注射用水稀釋，配製後每毫升含 2 公絲 Drotrecogin alfa (活化型)。

**XIGRIS 20 公絲注射劑**

每小瓶含 20 公絲 Drotrecogin alfa (活化型)，以 10 毫升注射用水稀釋，配製後每毫升含 2 公絲 Drotrecogin alfa (活化型)。

Drotrecogin alfa (活化型) 為內生性活化蛋白 C 的基因重組製劑，於已建立之人體細胞株，以基因工程技術製造。

5 公絲小瓶裝，每小瓶含約 17 毫克鈉。

20 公絲小瓶裝，每小瓶含約 68 毫克鈉。

#### 製劑

注射劑

Xigris 為白色至近白色的凍晶粉末。

#### 臨床特性

**適應症**

成人重度敗血症伴隨急性器官功能異常且病患為高死亡危險族群（定義如 APACHE II）說明

成人患有重度敗血症伴隨急性器官衰竭且病患為低死亡危險族群之療效尚未建立。小兒科病患患有重度敗血症伴隨急性器官衰竭使用本藥品之療效及安全性尚未建立。

#### 用法用量

Xigris 應由其經驗且熟知如何照護重度敗血症病患之醫院醫師使用。

發現敗血症誘發第一個器官衰竭後 48 小時內(24 小時內更好)應開始投與治療。(參閱藥效性質欄)

Xigris 的建議起始劑量為 24 µg/kg/hr(根據實際體重計算)，連續靜脈輸注 96 小時。建議使用輸液幫浦(infusion pump)輸注 Xigris，以準確地控制輸注速度。若因任何因素以致輸注中斷，Xigris 應以 24 µg/kg/hr 輸注速度繼續給藥，並完成 96 小時之建議給藥時間。不需增加或使用高劑量 Xigris，彌補輸注中斷。

治療成人病患之重度敗血症，不需因年齡、性別、肝功能(測量其轉氨酶濃度)、腎功能、肥胖或併用預防性肝素等因素調整劑量。Drotrecogin alfa (活化型) 對於重度敗血症合併晚期腎臟疾病或慢性肝臟疾病的藥物動力學尚未確立。

小兒科病患：一安慰劑對照的臨床試驗，於 477 位 0-17 歲的病患接受試驗用藥後，因無治療效益而終止試驗。本試驗所得資料未證實 Xigris 治療小兒科病患之療效，且顯示 Xigris 治療組，相較於安慰劑組，具較高的中樞神經系統出血發生率。因此，對於 18 歲以下的小兒科病患，不建議使用 Xigris 治療，亦無建議投與劑量。(參閱警語和注意事項欄)

#### 禁忌

禁用於對此藥品的主成份或任何賦形劑或牛凝血酶(製程中微量殘留)過敏者。Drotrecogin alfa (活化型) 可能增加出血的發生，因此 Xigris 禁用於下列情況:

- 進行性內出血
- 顱內病變，腫瘤或大腦疝氣
- 目前使用 Heparin 治療，且劑量高於 15 IU/kg/hr
- 已知易出血體質，不包括敗血症引起之急性凝血病變
- 慢性重度肝臟疾病（晚期肝硬化，食道或胃靜脈曲張，或 INR(國際標準凝血時間比)>2.0 之慢性肝臟疾病）
- 血小板數小於 30,000×10<sup>9</sup>/L，即使輸血後血小板數回升
- 容易出血的高危險群(舉例)：
  - 任何大手術(需全身或脊髓麻醉的手術)，於術後 12 小時內立即輸注本劑；或任何術後病人具出血現象；或於輸注本劑期間，即將或預期進行手術的病人。
  - 頭部重度創傷需住院治療或顱內或脊椎手術的病史，或近三個月內曾發生出血性中風，或具顱內動靜脈血管變形、腦動脈瘤、中樞神經系統大型損傷的病史；病人接受硬腦膜外插管，或預期將於輸注本劑期間，接受硬腦膜外插管。
  - 先天性易出血體質
  - 近六週內曾發生胃腸道出血，且除非進行手術治療，必須以藥物控制病情。
  - 創傷伴隨高度出血危險

#### 警語和注意事項

**單一器官功能異常與近期手術病患**

Xigris 尚未核准用於治療單一器官功能異常病患，且 Xigris 不可用於治療一些特殊亞群病患，特別是近期(30 天內)手術病患。二個隨機安慰劑控制臨床試驗顯示(PROWESS 與 ENHANCE 試驗)(參閱藥理性質欄)，對於單一器官功能異常與近期手術亞群病患(PROWESS 試驗 98 位病患，ENHANCE 試驗 636 位病患)，Drotrecogin alfa (活化型)治療組之 28 天死亡率與住院死亡率高於安慰劑組。

**出血**

Drotrecogin alfa (活化型)會增加出血的風險。因此使用 Xigris 治療下列情形時，應同時評估可能的風險與可預期的治療效果。

- 近期(三天內)給與血栓溶解治療
- 近期(七天內)投與口服抗凝血劑
- 近期(七天內)投與 Aspirin 或其他血小板抑制劑
- 近期(三個月內)發生缺血性中風
- 醫師評估可能出血之任何情形

對於可能出血的療程，必須於開始前 2 小時停用 Xigris。於侵入性療程或術後 12 小時，若已適當止血，可開始使用 Xigris。相較於接受醫療照護但未開刀的病患，最近(30 天內)曾開刀的病患接受 Xigris 治療後，嚴重出血不良反應的發生率較高(參閱副作用欄)。針對個別病患評估治療風險與效益時，出血的風險也應併入考慮。於簡易低侵入性療程後，若已適當止血，可立即使用 Xigris。

輸注 Xigris 時之臨床照顧，必須監測病人的凝血機制(例如活化部份凝血酶原時間(APTT)、凝血酶原時間(PT)及血小板數)。若監測凝血機制的結果顯示凝血功能失調或不良，將增加出血的危險性；因此是否繼續輸注 Xigris，應同時評估治療的效益與可能出血的危險性。

**實驗室試驗**

Drotrecogin alfa (活化型)對 PT 的影響很小。重度敗血症病患使用 Xigris 導致 APTT 延長，可能是由於潛在的凝血病變、Drotrecogin alfa (活化型)的藥效性質、和/或其他併用藥物的作用。Drotrecogin alfa (活化型) 藥效作用影響 APTT 的分析結果，與使用試劑、分析儀器、取樣至試驗所需時間有關。於輸注 Xigris 的病人取得的血液或血漿樣本，Drotrecogin alfa (活化

型)會逐漸被內源性血漿蛋白酶抑制劑中和。實際上，血液樣品取樣二小時後，已無法偵測 Drotrecogin alfa(活化型)的活性。由於生物與分析上的變異，並不宜用 APTT 評估 Drotrecogin alfa(活化型)的藥效性質。另外，停止輸注約二小時後，於病患循環系統中，亦無法偵測 Drotrecogin alfa(活化型)的活性；因此，於此時間點後抽取供 APTT 分析之血液樣品，已不受本藥影響。在判讀一系列 PT 和/或 APTT 的分析結果時，應將這些變異因素列入考慮。由於 Drotrecogin alfa(活化型)可能影響 APTT 的分析，於血液樣品中的 Drotrecogin alfa(活化型)，也可能干擾與 APTT 相關的第一期凝血反應分析(包括凝血因子 VIII、IX、XI 的分析)。反之，於血液樣品中的 Drotrecogin alfa(活化型)，不會干擾與 PT 相關的第一期凝血反應分析(包括凝血因子 II、V、VII、X 的分析)。當連續偵測凝血異常(包括血小板數)顯示嚴重或惡化之凝血病變時，應考慮治療之危險性與效益，以決定是否繼續輸注本藥。

**免疫性**

嚴重敗血症臨床試驗中的成人病患，產生抗人體活化型蛋白 C IgA/IgG/IgM 抗體或中性抗體的發生率低，且 Drotrecogin alfa(活化型)組與安慰劑組病患的發生率相似。產生抗體的病患中，Drotrecogin alfa(活化型)組的副作用發生率並沒有較安慰劑組高。尚無證據證實，偵測到的抗體代表病患對 Drotrecogin alfa(活化型)治療產生特有的免疫反應。尚未有臨床試驗專門研究 Drotrecogin alfa(活化型) 重複投與於重度敗血症病患。然而，在嚴重敗血症對照組控制的臨床試驗中，少數病患於曾試驗前接受 Drotrecogin alfa(活化型)治療。沒有這些病患發生過敏反應的報告。對可收集到的檢體進行測試，這些檢體都沒有抗人體活化型蛋白 C 抗體。於健康人，未曾偵測到抗活化型蛋白 C 抗體的生成，甚至於重複投藥後亦然。然而，對於較敏感的病患，並不能完全排除對於其他組成物質產生過敏反應的可能性。若發生抗體性或過敏原性過敏反應時，應立即停藥並予以適當治療。若欲重複投予 Xigris 於病患，須特別謹慎小心。

**小兒科病患**

不建議使用 Xigris 治療年齡未滿 18 歲之孩童病患，因此 Xigris 不可用於治療孩童。安慰劑對照臨床試驗所得資料未證實 Xigris 治療小兒科病患之療效，這些病患患有重度敗血症、急性感染、全身性發炎及呼吸道和心血管器官功能異常。本試驗於 477 位病患接受試驗用藥後，因無治療效益而終止試驗(共 600 位病患有意願參與試驗)。

原訂之期中分析(interim analysis) (收錄 400 位病患) 顯示，二組病患之主要試驗終點，CTCOFR 分數，很可能沒有顯著差異(CTCOFR: Composite Time to Complete Organ Failure Resolution) (Xigris 治療組及安慰劑組之 CTCOFR 分數分別為 9.8 平均天與 9.7 平均天，以 14 天為基值)。二組病患之 28 天死亡率亦無差異(Xigris 治療組及安慰劑組分別為 17.1% 及 17.3%)。試驗醫師歸各因出血而致死的病例，Xigris 治療組為 2 例，安慰劑組為 5 例。相較於安慰劑組，drotrecogin alfa (活化型)治療組具較高的中樞神經系統(CNS)出血發生率。藥物輸注期間(參與試驗第 0-6 天)，所有參與試驗病患中發生 CNS 出血的病患分別為 5 位及 1 位(2.1% 及 0.4%，drotrecogin alfa (活化型)治療組及安慰劑組)，drotrecogin alfa (活化型)治療組的 5 位病患中，有 4 位其年齡小於等於 60 天或體重小於等於 3.5 公斤。Drotrecogin alfa (活化型)治療組與安慰劑組發生致命中樞神經系統(CNS)出血、嚴重出血(包括輸注期間及 28 天試驗期間)、嚴重不良反應及嚴重截肢(major amputation)之情形相似。本藥品每小瓶含約 17 毫克或 68 毫克鈉。對於需控制鈉攝取的病患，應將此含量列入考慮。

#### 藥物交互作用及其他交互作用

當 Xigris 與其他止血作用相關的藥物併用時，應謹慎小心(見禁忌、警語和注意事項欄)，包括蛋白 C、血栓溶解劑(如 streptokinase、tPA、rPA、urokinase)、口服抗凝血劑(如 warfarin)、水蛭素、抗凝血酶、阿斯匹靈及其他抗血小板劑(如非固醇類抗發炎藥、ticlopidine、clopidogrel)、glycoprotein IIb/IIIa 拮抗劑（如 abciximab、eptifibatide、tirofiban)及 prostacyclins(如 iloprost)。

**併用低劑量肝素以預防靜脈栓塞(VTE, venous thrombotic events)**

預防靜脈栓塞的低劑量肝素可能與 drotrecogin alfa (活化型)併用。在一個比較肝素與安慰劑的隨機臨床試驗(XPRESS)中，共 1935 位成年嚴重敗血症病患參加試驗，所有病患皆接受 drotrecogin alfa (活化型)治療，而併用預防性肝素並未對死亡率產生負面影響(在所有 ITT(有意願接受治療)病患中，肝素組 28.3%，安慰劑組 31.9%；在多重器官衰竭病患中，肝素組 30.3%，安慰劑組 26.9%，這些病患皆在發生敗血症引起的第一個器官衰竭後 24 小時內接受治療 (n=890)。在一個子群(subgroup)中，有 885 位病患在進入試驗時就已經接受預防性肝素治療，隨機分配至持續接受肝素治療的病患之死亡率為 26.9%，而因隨機分配而停止肝素治療(安慰劑組)的病患之死亡率為 35.6%。然而，造成這個差異的原因未明，有可能與其他因素有關。另外，發生嚴重出血反應(包括中樞神經系統(CNS)出血)的風險並未增加。預防性肝素增加非嚴重出血反應發生的風險(參閱副作用欄)。肝素組與安慰劑組的靜脈栓塞發生率沒有具統計意義的差異。

#### 懷孕和授乳期的使用

尚未以動物試驗，研究 Xigris 對懷孕，胚胎/胎兒發育，分娩及出生後發育的影響。因此對人類的潛在危險未知。懷孕期間不應投予 Xigris，除非有明確需要時方可使用。尚未得知 Xigris 是否會分泌至乳汁，或可能對授乳嬰兒造成不良反應。因此病患用藥期間應停止授乳。

#### 對駕駛和操作儀器能力的影響

無關連性。

#### 副作用

Xigris 會增加出血的風險。

第三期全球多中心、隨機雙盲、安慰劑控制臨床試驗(PROWESS)，共包含 850 位接受 drotrecogin alfa (活化型)治療與 840 位接受安慰劑治療的病患。這二組病患，曾發生至少一次出血反應的百分比分別為 24.9%及 17.7%。這二組病患中，大部份的出血反應為斑狀出血或胃腸道出血。比較二組病患的嚴重出血反應發生率，發現差異主要發生於藥物輸注期間。共 2378 位接受 drotrecogin alfa (活化型)治療的成人嚴重敗血症病患，參與第 3b 期全球、單一治療組、開放標記臨床試驗(ENHANCE)。整理 PROWESS 與 ENHANCE 臨床試驗之嚴重出血反應發生率如下表。於這些試驗中，嚴重出血反應包含：任何顱內出血，任何危及生命或致命之出血，任何需要連續二天每天輸注大於或等於 3 單位袋裝紅血球之出血，或任何被醫師評估為嚴重不良反應之出血。第 3b 期全球多中心、隨機雙盲、安慰劑控制臨床試驗(ADDRESS)，共包含 1317 位接受 drotrecogin alfa (活化型)治療與 1293 位接受安慰劑治療的成人嚴重敗血症伴隨低死亡風險病患。這二組病患，曾發生至少一次出血反應的百分比分別為 10.9%及 6.4% (p<0.001)。這些出血反應包含嚴重出血反應、出血反應是否與試驗用藥有關由醫師評估、需紅血球輸注的出血反應、導致永久停用試驗用藥的出血反應。ADDRESS 試驗中，嚴重出血反應包含：致命出血、任何危及生命出血、任何中樞神經系統(CNS)出血、或任何被醫師評估為嚴重出血之不良反應。

**輸注期間發生之嚴重出血反應**

下表所列為：藥物輸注期間(定義為輸注期間及輸注結束後一天)，發生嚴重出血反應病患的百分比，依出血部位整理。

出血部位	Drotrecogin alfa (活化型) [PROWESS] N=850	安慰劑 [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (活化型) [ENHANCE] N=2378
胃腸道	5 (0.6%)	4 (0.5%)	19 (0.8%)
腹腔內	2 (0.2%)	3 (0.4%)	18 (0.8%)
胸腔內	4 (0.5%)	0	11 (0.5%)
後腹腔	3 (0.4%)	0	4 (0.2%)
中樞神經系統 (CNS) <sup>1</sup>	2 (0.2%)	0	15 (0.6%)
生殖泌尿道	2 (0.2%)	0	0
皮膚/軟組織	1 (0.1%)	0	16 (0.7%)
鼻咽腔	0	0	4 (0.2%)
關節/骨骼	0	0	1 (0.04%)



未知部位 <sup>1</sup>	1 (0.1%)	1 (0.1%)	6 (3.6%)
總計	20 (2.4%)	8 (1.0%)	85 <sup>2</sup> (3.6%)

<sup>1</sup>CNS 出血定義為任何中樞神經系統出血，包含以下出血情形：斑狀出血、實質性出血、蛛網膜下出血、硬腦膜下出血與中風引起之出血

<sup>2</sup>病患需連續2天每天輸注大於或等於3單位袋裝紅血球，但其出血部位未確定。

<sup>3</sup>ENHANCE 臨床試驗中，6位病患於藥物輸注期間發生多次嚴重出血反應。(85 位病患共發生 94 次不良反應)。

在 PROWESS 和 ENHANCE 二試驗的輸注期間，相較於未開刀病患，最近(30 天內)曾開刀的病患接受 Xigris 治療後，嚴重出血不良反應的發生率較高。(Xigris 治療組，曾開刀病患與未開刀病患的死亡率為 PROWESS：3.3% vs 2.0%，ENHANCE：5.0% vs 3.1%。安慰劑組曾開刀病患與未開刀病患的死亡率為 PROWESS：0.4% vs 1.2%)

ADDRESS 臨床試驗中，接受治療病患發生嚴重出血反應的百分比(依出血部位整理)，與 PROWESS 臨床試驗中觀察到的情形相似。藥物輸注期間(定義為參與試驗第 0-6 天)，嚴重出血反應的發生率分別為 Drotrecogin alfa (活化型)組 31 位病患(2.4%)，安慰劑組 15 位(1.2%) (p=0.02)。藥物輸注期間，中樞神經系統出血的發生率分別為 Drotrecogin alfa (活化型)組 4 位病患(0.3%)，安慰劑組 3 位(0.2%)。無論對 Xigris 治療組或安慰劑組病患，近期手術(參與試驗前 30 天曾接受手術)明顯提高輸注期間嚴重出血的風險。(Xigris 組：近期手術病患之發生率為 3.6%、非近期手術病患為 1.6%；安慰劑組：近期手術病患之發生率為 1.6%、非近期手術病患為 0.9%)

XPRESS 臨床試驗中，成人嚴重敗血症病患皆接受 drotrecogin alfa (活化型)的治療，這些病患隨機投與預防性肝素或安慰劑，在治療期間的第 0-6 天，本試驗的嚴重出血反應發生率與過去臨床試驗的嚴重出血反應發生率相當。相較於安慰劑組，預防性肝素組並未增加發生嚴重出血反應的風險(預防性肝素組與安慰劑組的發生率分別為 2.3%與 2.5%)，包含中樞神經系統(CNS)出血(二組之發生率皆為 0.3%)。然而，相較於安慰劑組，預防性肝素增加非嚴重出血反應發生的風險(預防性肝素組與安慰劑組的發生率分別為 8.7%與 5.7%，p=0.0116)。

**於 28 天臨床試驗期間發生之嚴重出血反應**

於 PROWESS 臨床試驗的 28 天臨床試驗期間，drotrecogin alfa (活化型)治療組與安慰劑組的嚴重出血反應發生率分別為 3.5%與 2.0%。於 28 天臨床試驗期間，drotrecogin alfa (活化型)治療組與安慰劑組的中樞神經系統出血發生率分別為 0.2%與 0.1%。嚴重凝血病變與嚴重血小板減少症可能增加中樞神經系統出血的風險。(參閱禁忌欄、警語和注意事項欄)
於開放標記的 ENHANCE 臨床試驗的 28 天臨床試驗期間，嚴重出血反應發生率為 6.5%，中樞神經系統出血發生率為 1.5%。

於安慰劑控制的 ADDRESS 臨床試驗的 28 天臨床試驗期間，Drotrecogin alfa (活化型)治療組與安慰劑組的嚴重出血反應發生率分別為 51 位(3.9%)與 28 位(2.2%) (p=0.01)。於 28 天臨床試驗期間，Drotrecogin alfa (活化型)治療組與安慰劑組的中樞神經系統出血發生率分別為 6 位(0.5%)與 5 位(0.4%)。

XPRESS 臨床試驗中，在 28 天試驗期間(第 0-28 天)，本試驗的嚴重出血反應發生率與過去臨床試驗的嚴重出血反應發生率相當。相較於安慰劑組，預防性肝素組並未增加發生嚴重出血反應的風險(預防性肝素組與安慰劑組的發生率分別為 3.9%與 5.2%)，包含中樞神經系統(CNS)出血(預防性肝素組與安慰劑組的發生率分別為 1.0%與 0.7%)。

第一期臨床試驗中，發生率大於 5%之不良反應，包括頭痛(30.9%)，斑狀出血(23.0%)，及疼痛(5.8%)。

**過量**

臨床試驗及上市後經驗中，有一些偶發的藥物過量報告。這些報告中，大部分沒有發生不良反應；其他報告發生的不良反應，與已知的藥物副作用(參閱副作用欄)、藥物於實驗室試驗的作用(參閱實驗室試驗欄)、或敗血症的潛在疾病後遺症有關。尚無已知 drotrecogin alfa (活化型)的解毒劑。一旦藥物過量，應立即停止輸注(見藥動性質)。

**藥理性質**

藥效性質

藥理分類：抗血栓劑，酵素，ATC code 為 B01AD10

作用機轉

Xigris 為天然血漿活化蛋白 C 之基因重組製劑，其結構與天然活化蛋白 C 之差異，僅在於分子糖質區的一個特殊寡糖。活化蛋白 C 為重要的凝血調節因子。它藉由抑制 Va 和 VIIIa 因子的活性限制凝血酶的生成，因而負回饋調節凝血反應。於微循環部位發生過度活化的凝反應，為重度敗血症的重要病理表徵。此外，活化蛋白 C 亦為全身性感染反應的重要調節因子，且具抗血栓與纖維蛋白溶解原的特性。Xigris 與內生性人類活化蛋白 C 具相似的特性。

藥效作用

在以安慰劑控制的臨床試驗中，治療重度敗血症病患，Xigris 藉抑制凝血酶的生成與改善敗血症相關的凝血病變(可見其更迅速的增加凝血作用與纖維蛋白溶解作用的指標物質)，表現抗血栓作用。Xigris 快速減少血栓的指標物質，如 D-二聚體、凝血酶原 F1.2、凝血酶-抗凝血酶聚合物，且快速增加蛋白 C 與凝血酶原。Xigris 亦修復內生性纖維蛋白溶解的能力，證據顯示快速趨使胞漿素原正常化，且快速減少胞漿素原活化抑制劑-1。此外，重度敗血症病患使用 Xigris，會使白血球間質素 IL-6 (發炎反應的總體指標物質)快速下降，此與發炎反應降低的結果一致。

臨床療效

Xigris 的第三期臨床試驗(PROWESS)，為多國性、多中心、隨機、雙盲、以安慰劑控制的臨床試驗，共 1690 位重度敗血症病患參加。重度敗血症定義為敗血症伴有急性器官衰竭。重度敗血症病患，於臨床上的診斷為 a)已知或疑似感染，b) 全身感染反應的臨床證據，包括發燒或發冷、白血球減少症或白血球增多症、心跳過速和心跳遲緩、及 c)急性器官衰竭。器官衰竭定義為休克、低血壓或雖回復足夠體液仍需血管收縮劑支持、相對性缺氧(動脈氧分壓以 mmHg 為單位，與吸入空氣含氧百分比以小數點表示，之比值(PaO2/FiO2)<250)、雖回復足夠體液仍少尿、血小板數顯著減少、及/或乳酸濃度增高。

不列入臨床試驗者包括：出血高危險群病人(見禁忌、警語和注意事項欄)、因先前存在非敗血症相關疾病，而預估將無法存活 28 天的病人、愛滋病毒呈陽性反應的病人，且其近期 CD4 ≤ 50/mm<sup>3</sup>、長期接受透析的病人、曾接受骨髓、肺、肝、胰或小腸移植的病人、及曾患急性胰臟炎但未確定其感染源的病人。

PROWESS 臨床試驗中，病患於敗血症誘發第一個器官衰竭後 48 小時內開始接受治療。治療前的器官衰竭中位時間為 18 小時。病人接受 96 小時持續輸注 Xigris 24µg/kg/hr (n=850)或安慰劑(n=840)，同時也接受最佳標準照護。最佳標準照護，包括適當的抗生素，來源管制，及支持性療法(依需要提供水份、肌肉收縮劑、血管收縮劑、衰竭器官的支持)。

接受 Xigris 治療的病人與安慰劑組比較，其 28 天存活率有明顯改善。第 28 天，Xigris 治療組之總死亡率為 24.7%， 安慰劑組為 30.8% (p=0.005)。

顯著的絕對死亡數減少，受限於試驗病人的較嚴重病況，例如 APACHE II 評分 ≥25 或至少二種急性器官衰竭。(APACHE II 評分為評估致死率危險的標準，全名為過度生理學與長期健康評估 acute physiology and chronic health evaluation)。APACHE II ≥25 的試驗病人，其死亡率於 Xigris 治療組為 31% (128/414 人)，於安慰劑組為 44% (176/403 人)。病況較不嚴重的病人，未有降低死亡率的報告。至少二種急性性器官衰竭的試驗病人，其死亡率於 Xigris 治療組為 26.5% (168/634 人)，於安慰劑組為 33.9% (216/637 人)。少於二種急性器官衰竭的試驗病人，未有明顯降低死亡率的報告。

Xigris 對於死亡的治療，於不同族群的效果一致，包括年齡、性別及感染種類。

**PROWESS 追蹤性臨床試驗**

以 PROWESS 追蹤性臨床試驗評估參與 PROWESS 臨床試驗存活病人的存活狀態。在 1690 位參與 PROWESS 臨床試驗的病人中，分別有 98%及 94%的病人列入 PROWESS 追蹤試驗住院存活率與三個月存活率的評估。在全部的受試者中，Xigris 治療組病人的住院死亡率明顯低於安慰劑組 (29.4% vs. 34.6%; p=0.023)。比較三個月存活率，Xigris 治療組亦較安慰劑組為佳(log rank p=0.048)。此項數據進一步證實 Xigris 臨床治療效益限於較嚴重敗血病人，例如伴隨多重器官衰竭與休克的敗血病人。

Final Truth - SPC20081208 – 23JAN2009-v3

**進一步的臨床經驗**

第 3b 期全球、單一治療組、開放標記臨床試驗(ENHANCE)，共包含 2378 位接受 drotrecogin alfa (活化型)治療的成人嚴重敗血症病患。參與本試驗病患的條件與參與 PROWESS 臨床試驗病患的條件相似。病患於敗血症誘發第一個器官衰竭後 48 小時內開始接受治療。治療前的器官衰竭中位時間為 25 小時。

第 3b 期臨床試驗中，Xigris 治療組的第 28 天死亡率為 25.3%。相較於器官衰竭發生後 24 小時以後接受治療的病患，器官衰竭發生後 24 小時內接受治療的病患死亡率較低，即使將疾病嚴重程度的差異調整後亦然。

共 2640 位成人重度敗血症伴隨低死亡風險病患(病患 APACHE II 評分<25 或病患僅伴隨一個因敗血症引起之器官衰竭)參與隨機雙盲、安慰劑控制臨床試驗(ADDRESS)。本試驗於 interim analysis 後結束，因為試驗結束前之資料顯示，二組病患之 28 天死亡率沒有顯著差異。ADDRESS 臨床試驗共收錄 872 位多重器官功能異常病患。相較於 PROWESS 臨床試驗收錄之多重器官功能異常病患，參與 ADDRESS 病患接受試驗用藥治療前伴隨器官功能異常之時間較長(中位時間為 ADDRESS: 25 小時、PROWESS: 18 小時)，APACHE II 評分較低(中位分數為 ADDRESS: 20、PROWESS: 25)，伴隨二個器官功能異常之病患較多(ADDRESS: 76%、PROWESS: 43%)。ADDRESS 試驗中，多重器官功能異常病患之第 28 天死亡率分別為：Xigris 治療組 20.7%、安慰劑組 21.9%；住院死亡率則分別為：Xigris 治療組 23.1%、安慰劑組 25.3%。ADDRESS 與 PROWESS 臨床試驗對於雙重器官功能異常亞群病患之治療結果相似。

這些安慰劑控制臨床試驗中，收錄較多病患的試驗中心呈現較顯著的治療療效。

藥動性質

Drotrecogin alfa (activated) 及內生性人體活化型蛋白 C，於血漿中會被內生性蛋白酶抑制劑去活化，但其所由血漿清除的機轉未知。健康人與重度敗血症病人，內生性活化型蛋白 C 的血漿濃度通常低於偵測限度(<5ng/ml)，且不會明顯影響 Drotrecogin alfa (activated)的藥動性質。

健康受試者接受定速靜脈輸注 Xigris 2 小時內，超過 90% 的病人達到穩定狀態。輸注完成後，drotrecogin alfa (活化型)血中濃度的下降呈二相變化，包括較迅速的初期相(1/2 α=13 分鐘)及較緩慢的第二期(1/2 β=1.6 小時)。13 分鐘短半衰期約包含 80%血漿濃度曲線下面積，且調控 drotrecogin alfa (活化型)的血中濃度，由開始快速的治療效益至穩定狀態。drotrecogin alfa (活化型)的穩定血中濃度與輸注速率呈正比，輸注速率範圍由 12 µg/kg/hr 至 48 µg/kg/hr。健康受試者接受 24 µg/kg/hr 輸注的平均 drotrecogin alfa (活化型) 穩定血中濃度為 72 ng/ml。

重度敗血症病人輸注 drotrecogin alfa (活化型)，速率由 12 µg/kg/hr 至 30 µg/kg/hr，其迅速達到的穩定血中濃度與輸注速率呈正比。第三期臨床試驗中，drotrecogin alfa (活化型)的藥動性質以 342 位重度敗血症病人接受 24 µg/kg/hr 連續輸注 96 小時做研究。drotrecogin alfa (活化型)的藥動性質為輸注後 2 小時內達穩定血中濃度。大多數病人，輸注後 2 小時偵測的活化型蛋白 C 濃度低於可定量範圍，顯示 drotrecogin alfa (活化型) 快速自循環系統中清除。drotrecogin alfa (活化型) 之血漿廓清率，於敗血症病人為 41.8 l/hr，於健康人為 28.1 l/hr。

重度敗血症病人之 drotrecogin alfa (活化型)血漿廓清率會因腎功能受損(肌氨酸酐清除率 <50ml/min)及肝功能不良(>三倍 AST 正常值上限)而顯著降低，但不需因此廓清率的變化幅度(<30%)做劑量調整。

臨床前安全性資料

重複授予人體最高劑量或稍微超過人體最高劑量於猴子，所觀察到的改變皆與 Xigris 的藥理性質相關，包括早期的 APTT 延長，血紅素、紅血球與血球容積降低，網狀血球數及 PT 增加。

小鼠體內之微細胞核研究，或以經或不經大鼠肝代謝活化的人體週邊血液淋巴球之體外染色體變異研究，皆顯示 Xigris 不會致突變。

尚未以 Xigris 進行致癌性及動物生殖影響的研究。因此，Xigris 對人體的潛在危險也未知，Xigris 不應於懷孕期間使用，除非明確需要才可投與本藥(見懷孕和授乳期的使用欄)。

製劑特性

賦型劑

蔗糖、氯化鈉、檸檬酸鈉、檸檬酸、氫氨酸、氫氧化鈉。

不相容性

本藥品不可與其他藥品混合使用，唯”使用處理說明欄”提及者除外。

儲存期

3 年

Xigris 配製後，建議立即使用；若無法立即使用，配製後溶液存於小瓶，可於室溫(15-30℃)保存 3 小時。

Xigris 靜脈輸注液配製後，可於室溫(15-30℃)使用達 14 小時。

儲存時特殊注意事項

儲存於冰箱(2-8℃)；小瓶置於包裝盒中避光。

包裝

5 公絲小瓶裝

20 公絲小瓶裝

使用處理說明

- 使用無菌技術配製 Xigris 靜脈輸注液。
- 計算劑量與需要 Xigris 瓶數。Xigris 小瓶含 5 公絲或 20 公絲 drotrecogin alfa (activated)，每瓶皆含超量 drotrecogin alfa (activated)，以期達到標記劑量。
- 投與前，20 公絲小瓶 Xigris 以 10 公撮無菌注射用水配製，5 公絲小瓶 Xigris 以 2.5 公撮無菌注射用水配製，將濃度 2mg/ml 之 Xigris 溶液，將無菌注射用水緩慢加入小瓶，避免反轉或振搖小瓶，輕輕搖勻直到粉末完全溶解。
- 經前述配製之 Xigris 溶液，須再以無菌 0.9%氯化鈉注射液稀釋，至最終濃度介於 100-200 µg/ml。緩慢自瓶中抽取適量 Xigirs 溶液，將其沿輸液袋袋裝，加入已含有無菌 0.9%氯化鈉注射液之輸注袋，以減少溶液之劇烈震動。輕輕轉動輸液袋，使溶液均勻混合。避免以機械性傳輸方式運送此輸液袋。
- Xigris 配製後，建議立即使用；若無法立即使用，配製後溶液存於小瓶，可於室溫(15-30℃)保存 3 小時。Xigris 靜脈輸注液配製後，可於室溫(15-30℃)使用達 14 小時。
- 靜脈製劑給藥前，需以眼睛檢視溶液是否含有異物或變色現象。
- 使用靜脈輸注幫浦給藥時，將 Xigris 配製溶液加入含 0.9%無菌氯化鈉注射液之輸液袋，稀釋為濃度 100-200 µg/ml。
- 當 Xigris 以低流速(小於 5 毫升/小時)給藥時，點滴裝置必須先以流速 5 毫升/小時，準備 15 分鐘。
- Xigris 應以專用靜脈管或多管腔之中央靜脈導管給藥。可與 Xigris 用同一靜脈管投與之溶液，僅包括：0.9%氯化鈉注射液、乳酸 Ringer’s 注射液、葡萄糖液、葡萄糖和生理食鹽水混合液。
- Xigris 溶液應避免高熱和/或陽光曝曬。Xigris 與玻璃滴點瓶或聚氧乙烯、聚乙烯、聚丙烯、polyolefin 材質之輸液袋無不相容性報告。使用其它材質之輸注裝置可能發生關於 Xigris 藥量或效力之負面影響。
- 應小心以適當速度輸注 Xigris，輸注速度根據病患體重(kg)及正確輸注時間計算。建議將計算出之輸注速度標示於藥品瓶身。

本藥限由醫師使用

衛署菌疫輸字第 000786 號

製造廠：DSM Pharmaceuticals, Inc.

5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, North Carolina 27834, U.S.A.

包裝廠：Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG

Teichweg 3, 35396 Giessen, Germany

藥 商：台灣禮來股份有限公司

台北市復興北路 365 號 11 樓

Literature revised January 20, 2009