

愛栓通注射劑 2.5 毫克/0.5 毫升

ARIXTRA®

Fondaparinuxsodium (fondaparinux)

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 025126 號

警語：脊髓或硬膜外血腫

硬膜外或脊髓血腫可能會發生於使用低分子量肝素(LMWH heparins)、類肝素或 fondaparinux sodium 做為抗凝血劑，並同時施行椎管內麻醉或脊髓穿刺的病人。血腫可能會導致長期或永久性癱瘓。因此，為病人安排脊髓療程時須考量這些風險。會增加此類病人產生硬膜外或脊髓血腫風險的因素包括：

- 使用留置於硬膜外的導管。
- 併用其它會影響凝血的藥物，例如非類固醇抗炎藥(NSAIDs)、血小板抑制劑或其它抗凝血劑。
- 有硬膜外或脊髓創傷或重複穿刺病史者。
- 有脊椎變形或脊椎手術病史者。
- 使用本劑與進行中樞神經軸療程之適當時間間隔仍未知。

應經常監測病人是否出現神經障礙的徵兆與症狀，若有此現象出現，必須給予緊急治療。

為正在使用抗凝血治療或即將使用抗凝血治療以預防血栓的病人施行中樞神經軸侵入療程前，應先衡量病人的利益與風險。(請參閱【警語與注意事項】及【藥物交互作用】)

【定性與定量組成】

每支預充填的針筒(0.5 毫升)中裝有 2.5 毫克的 fondaparinux sodium。

賦形劑：每個劑量含有少於 1mmol(23 毫克)的鈉，因此，基本上是屬於無鈉的製劑。詳細賦形劑表列，請參閱賦形劑一節。

【劑型】

注射用溶液，溶液為澄清、無色。

【適應症】

- (一) 預防成人靜脈血栓高危險群病人在接受主要的骨科下肢手術如髌部骨折、主要的膝關節手術或髌關節置換手術時發生靜脈血栓栓塞事件(VTE)。
- (二) 預防經判斷具有血栓栓塞併發症高風險之成人在接受腹部手術如腹部癌症手術時發生靜脈血栓栓塞事件(VTE)。
- (三) 治療患有不穩定型心絞痛或非 ST 段升高型心肌梗塞(UA/NSTEMI)且不適合接受緊急(120 分鐘內)侵入性治療(PCI)的成人。
- (四) 治療 ST 段升高型心肌梗塞(STEMI)的急性冠狀症候群，藉以預防使用血栓溶解劑治療或原先即不準備接受任何其它型式之再灌流治療的病人發生死亡和心肌再度梗塞。
- (五) 與 warfarin sodium 併用以治療急性深層靜脈血栓(DVT)。
- (六) 與 warfarin sodium 併用以治療急性肺栓塞(PE)。

【用法用量】

本藥限由醫師使用

主要的骨科下肢手術或腹部手術病人：

ARIXTRA 的建議劑量為手術後每日一次皮下注射 2.5 毫克。

第一劑的給藥時間應在手術結束 6 小時，並且必須確定已止血之後才可施打。

應持續治療直到靜脈血栓栓塞的風險已降低，通常是治療到手術後至少 5~9 天，病人可以走動的情況為止。根據經驗顯示，髌部骨折手術的病人，手術後 9 天之後仍存在靜脈血栓栓塞的風險，因此針對此類病人應酌予額外增加最多 24 天的持續給藥，以延長預防作用（請參閱【藥物動力學】）。

治療不穩定型心絞痛或非 ST 段升高型心肌梗塞(UA/NSTEMI)：

ARIXTRA 的建議劑量為每日一次皮下注射 2.5 毫克。確定診斷後應儘快開始治療，並持續治療達 8 天或到出院為止(最多治療 8 天)。

如果使用 Fondaparinux 的病人準備進行非緊急性(>120 分鐘)經皮冠狀動脈手術(PCI)，PCI 手術期間應投予未分段肝素(unfractionated heparin；UFH)；應考慮病人的出血風險，包括投予最後一劑 Fondaparinux 到手術的時間間隔(請參閱【警語與注意事項】)。移除導管鞘後，重新開始 ARIXTRA 皮下注射的時間須依據臨床的判斷。根據關鍵性臨床試驗 UA/NSTEMI 的結果，重新開始 ARIXTRA 皮下注射的時間為移除導管鞘後 2 小時以上。

治療 ST 段升高型心肌梗塞(STEMI)：

ARIXTRA 的建議劑量為每日一次 2.5 毫克。第一劑 Fondaparinux 應以靜脈注射的方式給藥，後續的劑量則應以皮下注射的方式給藥。確定診斷後應儘快開始治療，並持續治療達 8 天或到出院為止(最多治療 8 天)。

如果使用病人準備進行非基礎性經皮冠狀動脈手術(non-primary PCI)，PCI 手術期間應投予未分段肝素，應考慮病人的出血風險，包括投予最後一劑 Fondaparinux 到手術的時間間隔(請參閱【警語與注意事項】)。移除導管鞘後，重新開始 ARIXTRA 皮下注射的時間須依據臨床的判斷。根據關鍵性 STEMI 的臨床試驗結果，重新開始 ARIXTRA 皮下注射的時間為移除導管鞘後 3 小時以上。

對準備進行冠狀動脈繞道手術(CABG)的 STEMI 或 UA/NSTEMIA 病人，應盡可能不要在手術前 24 小時期間給與 ARIXTRA，並應待手術結束後 48 小時再重新開始給藥。

治療急性深層靜脈血栓 (DVT) 和急性肺栓塞 (PE)

治療急性深層靜脈血栓 (DVT) 和急性肺栓塞 (PE) 時 ARIXTRA 的建議劑量(給藥方式)如下，每天一次皮下注射：

- 體重小於 50 公斤者，給予 5 毫克
- 體重 50 至 100 公斤者，給予 7.5 毫克
- 體重大於 100 公斤者，給予 10 毫克

在 72 小時內儘速開始併用 warfarin sodium。其後以 ARIXTRA 持續治療至少 5 天，直到口服抗凝血製劑效果確立時（國際標準凝血時間比，INR，為 2~3）。ARIXTRA 通常給藥期間為 5~9 天，臨床研究時，ARIXTRA 注射給藥最多達 26 天（請參閱【警語與注意事項】、【不良反應】與【臨床研究】）。

特殊族群

預防手術後靜脈血栓栓塞事件 VTE：

對於進行手術的病人，年齡≥75 歲及 / 或體重小於 50 公斤及 / 或肌酸酐廓清率每分鐘 20~50 毫升之腎功能不全的病人，初次給藥時間必須嚴格遵守。在手術後 6 小時給予第一劑 ARIXTRA，並且必須確定已止血之後才可以施打（請參閱【警語與注意事項】）。

腎功能不全：

- 預防 VTE：ARIXTRA 不可用於肌酸酐廓清率每分鐘小於 20 毫升之病人(請參閱【禁忌症】)。肌酸酐廓清率每分鐘 20~50 毫升之病人，劑量應減少為每天一次 1.5 毫克(請參閱【警語與注意事項】與【藥物動力學】)。肌酸酐廓清率每分鐘大於 50 毫升之輕微腎功能不全病人，劑量毋須調整。
- 治療 UA/NSTEMI 及 STEMI：ARIXTRA 不可用於肌酸酐廓清率每分鐘小於 20 毫升之病人(請參閱禁忌症)。對肌酸酐廓清率每分鐘大於 20 毫升之病人，劑量毋須調整。

肝功能不全：

- 預防 VTE 和治療 UA/NSTEMI 與 STEMI：輕度至中度肝功能不全的病人，不須調整劑量。嚴重肝功能不全的病人，使用 ARIXTRA 時應小心，因未曾針對此病人族群進行臨床研究(請參閱【警語與注意事項】)。

兒童：

- 由於尚無安全性與有效性資料，不建議使用於 17 歲以下之孩童。

體重輕之病人：

- 預防 VTE 和治療 UA/NSTEMI 與 STEMI：體重小於 50 公斤之病人，出血的風險會增高，因 ARIXTRA 的排除隨體重之降低而減少，對於此類病人應謹慎用藥(請參閱【警語與注意事項】)。

給藥方法

- 皮下注射

病人平躺，藉由深層的皮下注射給予 ARIXTRA。應交替使用左右前側(anterolateral)腹壁與左右後側(posterolateral)腹壁之間部位進行皮下注射。使用預充針筒時，為避免藥物漏失，注射前切勿將針筒中的氣泡排出。應以拇指和食指捏起皮膚，將整支針頭垂直插入隆起的皮膚中。注射時應全程捏住皮膚維持隆起。

- 靜脈注射 (僅用於 STEMI 病人的第一劑)

靜脈注射給藥應透過既有的靜脈導管進行，使用小容量(25 或 50 毫升)的 0.9%生理食鹽水(saline)輸注小袋投藥。使用預充針筒時，為避免藥物漏失，注射前切勿將針筒中的氣泡排出。注射後應以生理食鹽水充分沖洗靜脈導管，以確保所有的藥物都注入體內。透過輸注小袋投藥時，應以 1 至 2 分鐘的時間完成輸注。

【禁忌症】

- 已知對 Fondaparinux 或其任何賦形劑過敏者
- 具臨床意義的活動性出血現象
- 急性細菌性心內膜炎
- 肌酸酐廓清率每分鐘小於 20 毫升之嚴重腎功能不全

【警語與注意事項】

ARIXTRA 不可以肌肉注射的方式給藥。

PT 及 APTT 等一般的血液凝固力檢驗，因對本劑的靈敏度比較低，無法當作監測藥效的指標，應密切觀察病人臨床症狀，若有出血情形，應中止藥物並給予適當的處置。

■ 出血

對於出血風險升高的病人，使用 ARIXTRA 時應小心。例如併有先天性或後天性出血疾患 (例如血小板數目 < 50000/mm³)、活動性潰瘍性胃腸疾病、最近曾發生顱內出血、不久前才接受大腦、脊椎或眼科手術及如後所述之特別病人族群。

針對預防 VTE，會升高出血風險的藥物都不可與 ARIXTRA 併用。這些製劑包含 desirudin、血栓溶解劑、GP IIb/IIIa 接受器拮抗劑、Heparin、類肝素、低分子量 Heparin(LMWH)。當需要時，得依據【藥物交互作用】一節的資訊使用維他命 K 拮抗劑作為合併療法。其他抗血小板藥物(acetylsalicylic acid, dipyridamole, sulfipyrazone, ticlopidine or clopidogrel)及 NSAIDs 應小心使用，如果必須同時投予，建議應進行嚴密

的監視。

針對治療 UA/NSTEMI 及 STEMI，對同時使用其它會升高出血風險之藥物(如 GPIIb/IIIa 抑制劑或血栓溶解劑)治療的病人，使用 ARIXTRA 時應小心。

■ PCI 手術與發生導管血栓的風險

對準備透過基礎性 PCI(primary PCI)手術進行再灌流治療的 STEMI 病人，不建議在 PCI 手術前或手術期間使用 ARIXTRA。同樣地，對情況足以致命、需接受緊急血管再生手術(revascularization)的 UA/NSTEMI 病人，也不建議在 PCI 手術前或手術期間使用 ARIXTRA。此類病人包括動態 ST 偏移、心衰竭、致命性心律不整或血流動力不穩定相關之頑固性或復發性心絞痛。對準備進行非基礎性 PCI 手術的 UA/NSTEMI 及 STEMI 病人，不建議在 PCI 手術期間使用 ARIXTRA 做為唯一的抗凝血劑，因此，應依照標準規定使用 UFH (請參閱【用法用量】與【警語與注意事項】)。

在一項非基礎性 PCI 手術期間不同 UFH 劑量比較的臨床試驗中，使用 ARIXTRA 治療之病人採隨機分組接受「標準劑量 UFH」(劑量中位數為 85U/kg)或「低劑量 UFH」(劑量中位數為 50U/kg)。在 PCI 手術全期「標準劑量 UFH」組嚴重出血的發生率為 1.2%，「低劑量 UFH」組為 1.4% (請參閱【臨床研究】)。

臨床試驗(OASIS 5)顯示，在 PCI 手術期間使用 ARIXTRA 進行抗凝血治療的病人中，發生導管血栓的風險雖然很低，但和對照組相比較，仍有升高的現象；在進行非基礎性 PCI 手術的 UA/NSTEMI 病人中發生率分別為 1.0%與 0.3% (Fondaparinux 與 Enoxaparin)，進行基礎性 PCI 手術的 STEMI 病人中發生率分別為 1.2%與 0% (ARIXTRA 與對照組)。臨床試驗(OASIS 8) 顯示，在非基礎性 PCI 手術期間使用 ARIXTRA 治療的 UA/NSTEMI 病人隨機接受「標準劑量」或「低劑量」UFH 輔助治療，導管血栓的發生率分別為 0.1%與 0.5% (請參閱【臨床研究】)。對於患有血液疾病之病人，使用前應先照會血液科專家。

■ 脊椎/硬膜外麻醉

對於正在進行重大骨科手術的病人，執行脊椎/硬膜麻醉或脊椎穿刺時同時使用 ARIXTRA，可能會發生硬膜或脊椎血腫導致長期或永久性麻痺。如果在手術後使用內置硬膜導管或合併使用其它會影響止血作用的藥物，發生這些罕見事件的風險可能會更高。

■ 椎管內麻醉與使用手術後留置硬膜外導管

脊髓或硬膜外血腫可能會發生於使用抗凝血劑、並同時施行椎管內(脊髓/硬膜)麻醉或脊髓穿刺的病人。血腫可能會導致長期或永久性癱瘓。下列情形會增加風險：於手術後使用留置硬膜外導管或同時併用其它會影響止血的藥物，例如非類固醇抗炎藥(NSAIDs) (請參閱第一段的紅框)。根據上市後使用經驗，曾有 ARIXTRA 以皮下注射方式給藥，導致硬膜或脊髓血腫的報告。投予 ARIXTRA 與施行椎管內療程的適當時間間隔仍未知，對施行此等程序的病人，應監測其神經功能障礙的徵兆與症狀，例如中線背部疼痛、感覺和運動障礙(下肢麻木、刺痛或虛弱)，以及腸或膀胱功能失常。對正在使用抗凝血劑或即將使用抗凝血劑以預防血栓之病人，在施行中樞神經軸侵入療程之前，應先衡量病人的利益與風險。

■ 老年病人

老年族群發生出血現象的風險會升高。由於腎功能通常都會隨年齡而減弱，因此，老年病人可能會出現 ARIXTRA 排除速率降低及曝藥量升高的現象(請參閱【藥物動力學】)。對老年病人使用 ARIXTRA 時應小心(請參閱【用法用量】)。

■ 體重偏低

體重不足 50 公斤的病人發生出血現象的風險會升高。ARIXTRA 的排除速率會隨體重減輕而降低。對此類病人，使用 ARIXTRA 時應小心(請參閱【用法用量】)。

■ 腎功能不全-已知 ARIXTRA 主要是由腎臟排泄。

- 預防 VTE：當病人肌酸酐廓清率低於 50 ml/min 即有升高出血及 VTE 的風險，應小心治療。(請參閱【用

法用量】、【禁忌症】、【藥物動力學】)。肌酸酐廓清率低於 30ml/min 的臨床資料有限。

- 治療 UA/NSTEMI 及 STEMI：在 UA/NSTEMI 及 STEMI 的治療方面，對肌酸酐廓清率介於每分鐘 20 至 30 毫升之間的病人，使用每日一次 ARIXTRA 2.5 毫克療法的臨床資料相當有限。因此，醫師應評估治療的效益是否超越其風險（請參閱【用法用量】、【禁忌症】）。
- 治療急性深層靜脈血栓(DVT)與急性肺栓塞(PE)：ARIXTRA 可能會延長肌酸酐廓清率 30~50 ml/min 之病人的抗凝血反應

ARIXTRA 使用於手術過程預防血栓及治療 DVT 與 PE 時，依病人腎功能狀態不同的嚴重出血發生率：

| 病人族群 | 投藥時間 | 腎功能不全之程度 | | | |
|--------------------|------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | | 正常 % (n/N) | 輕度 % (n/N) | 中度 % (n/N) | 重度 % (n/N) |
| 肌酸酐廓清率 (ml/min) | | ≥80 | ≥50 - <80 | ≥30 - <50 | <30 |
| 骨科手術 ^a | 全療程 | 1.6% (25/1,565) | 2.4% (31/1,288) | 3.8% (19/504) | 4.8% (4/83) |
| | 手術後 6-8 小時 | 1.8% (19/504) | 2.2% (15/675) | 2.3% (6/265) | 0% (0/40) |
| 腹部手術 | 全療程 | 2.1% (13/606) | 3.6% (22/613) | 6.7% (12/179) | 7.1% (1/14) |
| | 手術後 6-8 小時 | 2.1% (10/467) | 3.3% (16/481) | 5.8% (8/137) | 7.7% (1/13) |
| 治療 DVT 與 PE | | 0.4% (4/1,132) | 1.6% (12/733) | 2.2% (7/318) | 7.3% (4/55) |

^a 腕部骨折、髖關節置換術和膝關節置換手術之血栓預防

對於使用 ARIXTRA 的病人要定期評估腎臟功能，一旦於治療當中發現重度腎功能不全應立即停藥。停用 ARIXTRA 後，腎功能正常的病人，抗凝血作用可維持 2~4 天(亦即至少 3~5 半衰期)，腎功能不全的病人，ARIXTRA 抗凝血作用可維持更久。

■ 嚴重肝功能不全：

併有嚴重肝功能不全的病人，可能會因凝血因子不足而使出血風險更為升高(請參閱【用法用量】)。

- 肝素誘發性血小板減少症(HIT)：對於有 HIT 病史的病人，應謹慎使用 ARIXTRA。目前尚未曾正式針對第 II 型 HIT 病人探討過 ARIXTRA 的療效與安全性。ARIXTRA 並不會和血小板因子 IV 相結合，也不會和併有第 II 型 肝素誘發性血小板減少症(HIT)之病人的血清發生交叉反應。然而，曾有接獲使用 ARIXTRA 治療的病人發生 HIT 的罕見自發性報告。但是，到目前為止尚未建立使用 ARIXTRA 治療與發生 HIT 的因果關係。在治療 DVT 與 PE 的臨床試驗中，使用 ARIXTRA 的病人，中度血小板減少症的發生率為 0.5%，而重度血小板減少症的發生率為 0.04%。

【藥物交互作用】

- Fondaparinux 與其他可能增加出血風險的藥物併用會增加出血的風險（請參閱【警語與注意事項】）。
- 口服抗凝血劑(warfarin)、血小板抑制劑 (acetylsalicylic acid)、非類固醇抗發炎藥(piroxicam)及 digoxin 並不

會影響 fondaparinux 的藥物動力學。這些交互作用的研究中，fondaparinux 的劑量(10mg)高於現在適應症的建議劑量。Fondaparinux 不會影響 warfarin 的 INR 活性、也不會影響使用水楊酸或 piroxicam 治療時的出血時間、也不會影響 digoxin 在穩定狀態下的藥物動力學。

■ 使用其他抗凝血劑接續治療

- 如果要開始使用 Heparin 或 LMWH 作為接續治療，依照一般通則，第一劑應於 Fondaparinux 最後一劑投予後一天才開始使用。
- 如果需要使用維他命 K 拮抗劑作為接續治療，應繼續使用 Fondaparinux 直到達到目標 INR 值。

【生育力、懷孕與授乳】

懷孕：在懷孕期間使用本品目前尚無足夠的資料。由於暴露量有限，動物試驗不足以代表對懷孕、胚胎/胎兒發展、分娩及產後發展的影響。不可對孕婦處方 Fondaparinux，除非有明顯的治療需求。

授乳：Fondaparinux 會分泌至大鼠的乳汁，但目前並不確知 Fondaparinux 是否會分泌進入人類的乳汁。儘管孩童藉由口服吸收是不太可能的，在使用 Fondaparinux 治療期間並不建議餵哺母乳。

生育力：目前尚無 Fondaparinux 對人類生育力影響的相關資料。動物試驗並未顯示本品會影響生育力。

【對駕駛及操作機械之能力的影響】

目前尚未進行過探討本品對駕駛能力和機械操作能力之影響的研究。

【不良反應】

Fondaparinux 2.5 毫克的安全性曾在下列病人中進行評估：

- 3,595 位主要下肢骨科手術的病人，治療長達 9 天；
- 327 位髖關節骨折手術（先接受一周預防後及後續三周治療）的病人
- 1,407 位腹部手術的病人，治療長達 9 天；
- 425 位具有發生血栓栓塞併發症風險的病人，治療長達 14 天；
- 10,057 位治療 UA 或 NSTEMI ACS 的病人
- 6,036 位治療 STEMI ACS 的病人

針對 VTE 的預防，由研究者所通報至少與 Fondaparinux 可能相關的不良反應，依嚴重性減少之順序表列於各個發生頻率群集（極常見 $\geq 1/10$ 、常見 $\geq 1/100$ 到 $< 1/10$ 、不常見 $\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$ 、罕見 $\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$ 、極罕見 $< 1/10,000$ ）及系統器官類別。並依據外科或內科背景來詮釋這些不良反應。

| MedDRA 之系統器官類別 | 經歷重大下肢骨科手術及/或腹部手術病人之非預期作用 | 內科病人之非預期作用 |
|----------------|--|--------------------------------|
| 感染與寄生蟲感染 | 罕見：手術後傷口感染 | |
| 血液淋巴系統疾患 | 常見：手術後出血、貧血 不常見：出血（鼻出血、胃腸道出血、咳血、血尿、血腫）血小板減少症、紫癍、血小板增生症、血小板異常、凝血障礙 | 常見：出血(血腫、血尿、咳血、齒齦出血) 不常見：貧血 |
| 免疫系統疾患 | 罕見：過敏反應 | |
| 代謝營養疾患 | 罕見：低血鉀症 | |
| 神經系統疾患 | 罕見：焦慮、睏倦、眩暈、頭昏、頭痛、意識混淆 | |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 血管疾患 | 罕見：低血壓 | |
| 呼吸道、胸腔與縱膈疾患 | 罕見：呼吸困難、咳嗽 | 不常見：呼吸困難 |
| 胃腸疾患 | 不常見：噁心、嘔吐 罕見：腹痛、消化不良、胃炎、便秘、腹瀉 | |
| 肝膽疾患 | 不常見：肝臟酵素升高、肝功能檢查結果異常 罕見：膽紅素血症 | |
| 皮膚與皮下組織疾患 | 不常見：皮疹、搔癢 | 不常見：皮疹、搔癢 |
| 全身性症狀與投藥部位症狀 | 不常見：水腫、周邊水腫、發燒、傷口分泌物 罕見：胸痛、疲倦、潮熱、腿部疼痛、生殖器水腫、潮紅、暈厥 | 不常見：胸痛 |

其他研究或上市後經驗中，有顱內/腦內出血及後腹腔出血的罕見案例曾被報導。

在ACS療程中的不良事件通報概況與預防VTE所確認的藥物不良反應一致。

出血為UA/NSTEMI及STEMI病人常見的通報。在UA/NSTEMI第三期臨床試驗中，治療最多至(含)第9天，判定為嚴重出血的發生率在Fondaparinux為2.1%，Enoxaparin為4.1%。在STEMI第三期臨床試驗中，治療最多至(含)第9天，由TIMI標準修正後判定為嚴重出血的發生率，Fondaparinux為1.1%，對照組為1.4% [UFH/placebo]。

在UA/NSTEMI第三期臨床試驗中，最常見通報的非出血性之不良事件（至少有1%的Fondaparinux受試者曾通報）為頭痛、胸痛及心房纖維顫動。

第三期臨床試驗之STEMI病人中，最常見通報的非出血性之不良事件（至少有1%的Fondaparinux受試者曾通報）為心房纖維顫動、發燒、胸痛、頭痛、心室心搏過速、嘔吐及低血壓。

ARIXTRA使用於治療DVT與PE的嚴重不良反應可能如下：

- 脊髓或硬膜血腫瘤（請參閱【警語與注意事項】）。
- 出血（請參閱【警語與注意事項】）。
- 腎功能不全可能有出血之危險性（請參閱【警語與注意事項】）。
- 體重小於50公斤的病人可能有出血之危險性（請參閱【警語與注意事項】）。
- 血小板減少症（請參閱【警語與注意事項】）。

治療深層靜脈血栓(DVT)與肺栓塞(PE)

下表之出血事件發生率，來自劑量反應試驗(n=111) 使用 enoxaparin sodium 與 ARIXTRA 治療 DVT 之活性對照試驗 (n=1,091)，以及一項使用 heparin 與 ARIXTRA治療 PE 之活性對照試驗 (n=1,092)。

治療深層靜脈血栓(DVT)與肺栓塞(PE)臨床試驗中之出血事件^a

| | ARIXTRA N=2,294 | Enoxaparin sodium N=1,101 | Heparin aPTT 調整後靜脈注射 N=1,092 |
|-------------------|--------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 嚴重出血 ^b | 28 (1.2%) | 13 (1.2%) | 12 (1.1%) |
| 致命性出血 | 3 (0.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| 在關鍵部位非致命性出血 | 3 (0.1%) | 0 (0.0%) | 2 (0.2%) |

| | | | |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 顱內出血 | 3 (0.1%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| 腹膜後出血 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.1%) |
| 其他臨床上明顯的出血 ^c | 22 (1.0%) | 13 (1.2%) | 10 (0.9%) |
| 輕微出血 ^d | 70 (3.1%) | 33 (3.0%) | 57 (5.2%) |

^a 出血率是針對臨床試驗中藥物治療期間 (大約 7 天) , 並且病人在第一次給藥後的 72 小時內給予維生素 K 拮抗劑。

^b 嚴重出血是以臨床的顯著性為定義: 導致死亡; 發生於關鍵器官包括顱內、腹膜後、眼內、脊柱、心包或腎上腺; 伴隨血紅素濃度下降 $\geq 2\text{g/dL}$; 導致須輸血 ≥ 2 單位的紅血球濃厚液或全血。

^c 血紅素濃度下降 2g/dL 的臨床上明顯出血, 及/或導致須輸予紅血球濃厚液 (PRBC) 或全血 (whole blood) ≥ 2 單位。

^d 輕微出血是以臨床顯著性非嚴重出血為定義。

血清中轉氨酶升高

在以 ARIXTRA 治療 DVT 和 PE 的臨床試驗中, 曾報告有 AST 和 ALT 無症狀地增加至三倍正常上限值的情形, 分別有 0.7% 和 1.3% 的病人。相較而言, 在治療 DVT 的臨床試驗中, 每 12 小時給予 enoxaparin sodium 1mg/kg 的病人中, 發生 AST 和 ALT 升高者分別是 4.8% 和 12.3%; 而在治療 PE 的臨床試驗中, 以 aPTT 調整後之 heparin 治療的病人, 發生 AST 和 ALT 升高者分別是 2.9% 和 8.7%。

由於轉氨酶的測定是診斷心衰竭、肝病與肺栓塞的重要的參考, 因此轉氨酶的升高是否由於使用 ARIXTRA 之類的藥物所致, 應小心解讀。

上市後經驗

ARIXTRA 上市後實際使用的不良反應有以下的報告, 但因為此等皆來自不確定樣本數的族群, 無法可靠地預估發生的頻率或建立與藥物暴露的因果關係。

根據上市後使用經驗, 曾有 ARIXTRA 以皮下注射方式給藥導致硬膜或脊髓血腫的報告 (請參閱【警語與注意事項】)。亦曾有報告發生類似於肝素誘導之血小板減少症的伴隨血栓形成之血小板減少症; 給予 ARIXTRA (併用或未併用其他抗凝血劑) 而發生與出血事件有關聯的 aPTT 短暫升高的報告

上市後使用經驗中, 也有使用 ARIXTRA 後, 發生嚴重過敏反應的情況, 包括血管性水腫、類過敏性反應或過敏性反應。(請參閱【警語與注意事項】)。

【過量】

Fondaparinux 的使用劑量如果超過建議劑量, 可能會導致出血風險升高。針對 Fondaparinux, 目前無所知的解毒劑。

過量時如果伴隨出現出血併發症, 應停止治療, 並探查原始導因。應考慮採取適當的治療措施, 包括手術止血、血液置換、輸注新鮮血漿、以及血漿分離術(plasmapheresis)。

【藥理學特性】

【藥效學】

藥物治療分類: 抗血栓劑。

ATC 代碼 B01AX05

【藥效學作用】

Fondaparinux 是一種人工合成對活化第 X 因子 (Xa 因子) 具選擇性之抑制劑。Fondaparinux 的抗血栓活性乃是源自抗凝血酶 III (ATIII) 所媒介的選擇性 Xa 因子抑制作用。Fondaparinux 會選擇性地和 ATIII 結合，從而使 ATIII 固有的 Xa 因子中和作用更為增強 (約 300 倍)。Xa 因子被中和之後，凝血連鎖反應便會受到干擾，凝血的形成與血栓的發生也會同時受到抑制。

Fondaparinux 並不會使凝血酶 (活性第 II 因子) 失去活性，也不會對血小板的功能造成任何已知的影響。

在 2.5 毫克的劑量下，Fondaparinux 並不會影響常規凝血試驗，如活性部份凝血激素時間(aPTT)、活性凝血時間 (ACT) 或凝血酶原時間(PT) / 國際標準凝血時間比(INR)等血漿試驗，也不會影響出血時間或纖維蛋白溶解活性。然而，曾接獲罕見的活性部份凝血激素時間延長的自發性報告。

Fondaparinux 不會與肝素誘發性血小板減少症 (HIT) 之病人的血清發生交叉反應。

【臨床研究】

治療最長達 9 天之主要下肢骨科手術病人靜脈血栓栓塞事件(VTE)預防效果

這項Fondaparinux臨床計劃是設計用來證實Fondaparinux預防靜脈血栓栓塞事件之效用，例如主要下肢骨科手術如髌骨骨折、重大膝關節手術或髌關節置換手術而發生近端及遠端的深部靜脈血栓及肺動脈血栓的病人。第二期及三期對照臨床試驗收錄超過8000位病人 (髌骨骨折：1,711、髌關節置換手術：5,829、重大膝關節手術：1,367)。針對手術後6至8小時開始投予一次Fondaparinux 2.5毫克和手術前12小時開始投予每日一次40毫克enoxaparin或手術後12至24小時開始投予每日兩次30毫克enoxaparin進行比較。

一項針對這些研究的綜合分析顯示，不論所進行的手術類型為何，在術後的第11天，於建議劑量下和enoxaparin相較，Fondaparinux都可使VTE的發生率明顯降低(54% [95% CI, 44 %; 63%])。大部分終點評估事件都是以靜脈造影術所診斷的遠端DVT為主，但近端DVT的發生率也有明顯降低的現象。在症狀性VTE (包括PE) 的發生率方面，兩組之間並無明顯差異。

和手術前12小時開始每日投予一次40毫克enoxaparin相較的研究顯示，依建議劑量使用Fondaparinux治療之病人中的重大出血事件發生率為2.8%，使用enoxaparin治療的病人則為2.6%。

髌部骨折手術病人於初期預防 1 週後持續治療最多 24 天

737 個病人的隨機雙盲臨床試驗中，病人在髌部骨折手術後給予Fondaparinux 2.5 毫克，每天一次，連續 7±1 天。之後，656 個病人另外隨機給予Fondaparinux 2.5 毫克或安慰劑，每天一次，連續 21±2 天。結果顯示Fondaparinux 較之於安慰劑，可使VTE的整體發生率明顯降低[3 個病人(1.4%)比 77 個病人(35%)]。對所記錄的VTE事件的大多數(70/80)為靜脈攝影偵測之無症狀DVT病例，Fondaparinux亦明顯降低症狀性VTE(DVT及/或PE)的發生率[1 個病人-(0.3%)比 9 個病人(2.7%)]，其中包括在安慰劑組有 2 個PE死亡病例。主要出血狀況皆發生於手術部位且無死亡病例，其中 8 位病人(2.4%)以Fondaparinux 2.5 毫克治療，而 2 位病人(0.6%)給予安慰劑。

被判斷具有血栓性栓塞併發症高風險病人於施行腹部手術(例如腹部癌症手術)時靜脈血栓栓塞事件(VTE)的預防

2927 位病人的雙盲臨床試驗中，病人隨機給予Fondaparinux 2.5 毫克或dalteparin 5000IU，每天一次，其中 dalteparin於手術前注射 2500 IU，而於手術後第一劑注射 2500 IU，連續 7±2 天。主要手術部位為結腸/直腸、胃、肝、膽囊切除術或其它膽道系統，而 69%的病人為癌症手術。至於施行泌尿系統 (腎臟除外) 或婦科手術、腹腔鏡手術或血管手術之病人則不納入本試驗。

試驗結果，整體VTE的發生率，Fondaparinux組為 4.6%(47/1027)，相對地，dalteparin組為 6.1%(62/1021)：勝算比之減少值[95%信賴間距]為-25.8%[-49.7%，9.5%]。兩個治療組間整體VTE的發生率差並無統計上的意義，主要係由於無症狀遠端DVT病例減少所致。症狀性DVT的發生率兩個治療組相似：Fondaparinux組 6 個病例 (0.4%)，相對地，dalteparin組為 5 個病例(0.3%)。在一個癌症手術病人的次群組 (69%的病人數) 中，VTE的發生率，Fondaparinux組

為 4.7% · 相對地 · dalteparin組為 7.7%。

主要出血狀況 · Fondaparinux組為 3.4% · dalteparin組為 2.4%。

治療不穩定型心絞痛或非ST段升高型心肌梗塞(UA/NSTEMI)

一項雙盲、隨機、非劣性研究(OASIS 5)曾針對近 20,000 名 UA/NSTEMI 病人 · 比較每日皮下注射一次 2.5 毫克 Fondaparinux 和每日皮下注射兩次 1 毫克/公斤 Enoxaparin。所有的病人都接受 UA/NSTEMI 的標準治療 · 其中 34% 的病人接受 PCI 手術 · 9% 的病人接受 CABG 手術。Fondaparinux 平均療程是 5.5 天 · Enoxaparin 是 5.2 天。進行 PCI 手術的病人 · 根據最後一劑皮下注射的時間及 GP IIb/IIIa 抑制劑的使用規畫 · 以 Fondaparinux 靜脈注射 (Fondaparinux 組) 或依體重調整之 UFH(Enoxaparin 組)靜脈注射作為輔助治療。病人的平均年齡為 67 歲 · 且約 60% 為 65 歲以上。分別約有 40%和 17%的病人併有輕度(肌酸酐廓清率為 ≥ 50 至 < 80 ml/min)或中度(肌酸酐廓清率為 ≥ 30 至 < 50 ml/min)的腎功能不全。

主要的療效指標為隨機分組後 9 天內所發生之死亡、心肌梗塞(MI)或頑固性缺血(RI)之複合事件。在第 9 天時 · Fondaparinux 組病人有 5.8%經歷過一次事件 · Enoxaparin 組病人則為 5.7% (風險比率為 1.01 ; 95% CI : 0.90 · 1.13 ; 單邊非劣性 p 值為 0.003) 。

在第 30 天時 · 全因死亡率明顯由 Enoxaparin 組的 3.5%降低到 Fondaparinux 組的 2.9% (風險比率為 0.83 ; 95% CI : 0.71 · 0.97 ; p=0.02) 。Fondaparinux 及 Enoxaparin 組的 MI 及 RI 發生率在統計上無顯著差異。

在第 9 天時 · Fondaparinux 及 Enoxaparin 組的嚴重出血發生率分別為 2.1%及 4.1% (風險比率為 0.52 ; 95% CI : 0.44 · 0.61 ; p<0.001) 。

在預先指定的子研究群間 · 包括老年病人、腎功能損害的病人及併用某種血小板凝集抑制劑(aspirin、thienopyridines 或 GP IIb/IIIa 抑制劑)的病人 · Fondaparinux 之療效及嚴重出血結果是一致的。在接受 Fondaparinux 或 Enoxaparin 治療並進行 PCI 手術的病人中 · 分別有 8.8%及 8.2%在隨機分組後 9 天內經歷過死亡/MI/RI 事件 (風險比率為 1.08 ; 95% CI : 0.92 · 1.27) 。在此子研究群中 · Fondaparinux 及 Enoxaparin 組在第 9 天嚴重出血的發生率分別為 2.2%及 5.0% (風險比率為 0.43 ; 95% CI : 0.33 · 0.57) 。對於有接受 PCI 的病人 · 發生導管栓塞的比例在 Fondaparinux 組為 1.0% · 在 Enoxaparin 組為 0.3% 。

治療接受非緊急性(>120分鐘)且輔以UFH之PCI手術的不穩定型心絞痛(UA)或非ST段升高型心肌梗塞(NSTEMI)病人

在一項針對 3,235 名預計進行血管造影的高危險性 UA/NSTEMI 病人接受 Fondaparinux 治療的開放性研究 (OASIS 8/FUTURA) 中 · 2,026 名需要進行 PCI 手術的病人 · 以雙盲、隨機分組的方式接受兩種不同劑量的 UFH 輔助治療之一。連續 8 天或到出院為止 · 所有受試病人每日皮下注射一次 2.5 毫克 Fondaparinux。隨機分組的病人 · 在即將進行 PCI 手術前 · 分別投予「低劑量」(不考慮 GP IIb/IIIa 抑制劑之使用規畫 · 皆為 50 U/kg ; 不以 ACT 調整)或「標準劑量」(不使用 GP IIb/IIIa : 85 U/kg · 以 ACT 調整 ; 預計使用 GP IIb/IIIa : 60 U/kg · 以 ACT 調整) 的 UFH 。

兩個 UFH 處理組的基期特徵和 Fondaparinux 治療時間相近。「標準劑量」與「低劑量」UFH 組所使用 UFH 的劑量 (中位數) 為 85U/kg 和 50U/Kg 。

主要的療效指標為 PCI 手術全期間 (定義為隨機分組至手術後 48 小時) 判定為嚴重或輕微出血或嚴重血管通路併發症之複合事件。

| 指標 | 發生率 | | 勝算比值 ¹ (95%CI) | p 值 |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------------|-------|
| | 低劑量 UFH N = 1024 | 標準劑量 UFH N = 1002 | | |
| 主要 | | | | |
| PCI 全期間嚴重或輕微出血或嚴重血管通路併發症 | 4.7% | 5.8% | 0.80 (0.54 · 1.19) | 0.267 |
| 次要 | | | | |
| PCI 全期間嚴重出血 | 1.4% | 1.2% | 1.14 (0.53 · 2.49) | 0.734 |
| PCI 全期間輕微出血 | 0.7% | 1.7% | 0.40 (0.16 · 0.97) | 0.042 |
| 嚴重血管通路併發症 | 3.2% | 4.3% | 0.74 (0.47 · 1.18) | 0.207 |
| PCI 全期間嚴重出血或在第 30 天之死亡、MI 或 TVR 事件 | 5.8% | 3.9% | 1.51 (1.0 · 2.28) | 0.051 |
| 在第 30 天之死亡、MI 或 TVR 事件 | 4.5% | 2.9% | 1.58 (0.98 · 2.53) | 0.059 |

1：勝算比值：低劑量/標準劑量

註：MI：心肌梗塞。TVR：目標血管再生術。

在PCI手術期間，隨機分組至「標準劑量」和「低劑量」UFH的病人中，導管血栓的發生率分別為0.1% (1/1002)及0.5% (5/1024)。4名(0.3%)非隨機分組的病人在冠狀動脈造影過程中，有血栓在心導管中形成。12名(0.37%)受試病人在動脈導管鞘中發生血栓，其中7名在造影過程中，5名在PCI手術期間。

治療ST段升高型心肌梗塞(STEMI)

一項雙盲、隨機研究(OASIS 6) 曾針對近 12,000 名 STEMI 病人評估以每日投予一次 Fondaparinux 2.5 毫克之安全性與療效，並和一般療法（安慰劑(47%)或 UFH(53%)）進行比較。所有的病人都依研究人員的判斷接受 STEMI 的標準治療，包括以基礎性 PCI 手術(31%)或血栓溶解劑(45%)進行再灌流治療，或未進行任何再灌流治療(24%)。接受血栓溶解劑中，有 84%病人投與非纖維蛋白特定劑（主要為 streptokinase）。Fondaparinux 平均療程是 6.2 天。病人的平均年齡為 61 歲，且約 40%至少為 65 歲以上，分別有 40%的病人併有輕度（肌酸酐廓清率為 50 至 80 ml/min）或和 14% 的病人具中度(肌酸酐廓清率為 30 至 50 ml/min)的腎功能不全。

主要的療效指標為隨機分組後 30 天內所發生之死亡及再復發心肌梗塞(re-MI)事件的總合。30 天內所發生之死亡及再復發心肌梗塞之發生率顯著地從對照組的 11.1%減少到使用 Fondaparinux 的 9.7%(風險比率為 0.86；95% CI：0.77 · 0.96；p=0.008)。試驗中 Stratum 1 比較 Fondaparinux 及安慰劑[包含下列病人：接受非纖維蛋白特定血栓溶解劑(77.3%)、未進行任何再灌流治療(22%)、纖維蛋白特定血栓溶解劑(0.3%)、基礎性 PCI 手術(0.4%)]，其 30 天內所發生之死亡及再復發心肌梗塞之發生率顯著地從安慰劑組的 14.0%減少到使用 Fondaparinux 的 11.3% (風險比率為 0.80；95% CI：0.69 · 0.93；p=0.003)。試驗中 Stratum 2 比較 Fondaparinux 及 UFH[包含下列病人：病人接受基礎性 PCI 手術(58.5%)、纖維蛋白特定血栓溶解劑(13%)、非纖維蛋白特定血栓溶解劑(2.6%)及未進行任何再灌流治療(25.9%)]，30 天內所發生之死亡及再復發心肌梗塞之發生率，Fondaparinux 與 UFH 無顯著差異，分別為 8.3%和 8.7%(風險比率為 0.94；95% CI：0.79 · 1.11；p=0.460)。但在 Stratum 2 中接受血栓溶解劑或未進行任何再灌流治療之子研究群(如未接受基礎性 PCI 手術之病人)，30 天內所發生之死亡及再復發心肌梗塞之發生率顯著地從 UFH 組的 14.3%減少到使用 Fondaparinux 組的 11.5%(風險比率為 0.79；95% CI：0.64 · 0.98；p=0.003)。

第 30 天時，所有導致之死亡發生率也明顯由對照組的 8.9%降低到 Fondaparinux 組的 7.8%(風險比率為 0.87 ; 95% CI : 0.77 · 0.98 ; p=0.02)。在第一組研究(Stratum 1, 與安慰劑比較) 中，死亡率具統計上顯著差異，但第二組研究無顯著差異(Stratum 2, 與 UFH 比較)。在 Fondaparinux 組中，對死亡率具統計意義的效益，可一直維持到第 180 天。

第30天時，選擇使用血栓溶解劑進行再灌流治療之病人發生死亡與re-MI的發生率明顯由對照組的13.6%降低到 Fondaparinux組的10.9% (風險比率為0.79 ; 95% CI : 0.68 · 0.93 ; p=0.003)。其中起初未接受再灌流治療的病人，在第30天時，發生死亡與re-MI的發生率明顯地由對照組的15%降低到Fondaparinux組的12.1% (風險比率為0.79 ; 95% CI : 0.65 · 0.97 ; p=0.023)。在選擇以基礎性PCI手術進行再灌流治療的病人中，到第30天時，Fondaparinux組與對照組中死亡及re-MI事件的發生率並無統計上的差異。 [fondaparinux組為6.0%; 對照組為4.8% ; 風險比率為 1.26 ; 95% CI : 0.96 · 1.66]

在第 9 天時，Fondaparinux 治療組(1.1%)與對照組(1.4%)病人經歷嚴重出血事件。選擇以血栓溶解劑進行治療的病人中，接收 Fondaparinux 治療組的嚴重出血事件發生率為 1.3%，對照組為 2.0%。在未接受再灌流治療的病人中，接受 Fondaparinux 治療組的嚴重出血事件發生率為 1.2%，對照組則為 1.5%。在接受基礎性 PCI 手術病人中，接受 Fondaparinux 治療組的嚴重出血事件發生率為 1.0%，對照組則為 0.4%。

Fondaparinux之療效及嚴重出血結果在特殊子研究群中，包括老年病人與腎功能損害的患者，及併用血小板凝集抑制劑 (aspirin、thienopyridines)病人，是一致的。

治療深層靜脈血栓 (DVT)

一項針對經診斷確認為急性症狀性之DVT排除PE的病人所進行的隨機雙盲臨床研究，分別投與每天一次皮下注射 ARIXTRA 5mg (體重小於 50 公斤)、7.5mg (體重 50~100 公斤)或 10mg (體重大於 100 公斤) [ARIXTRA的治療劑量]，投與每 12 小時皮下注射enoxaparin sodium 1 mg/kg 做比較。幾乎所有受試病人皆於醫院開始該項研究治療，而兩組中大約有 30%之病人於接受研究治療時出院返家。全部 2205 位病人皆給予隨機分組，而參與治療治療之病人有 2192 位，病人年齡範圍從 18 至 95 歲(平均年齡 61 歲)，其中男性 53%，女性 47%，97%為高加索人，2%為黑人，1%為其它人種。病人血漿肌酸酐濃度大於 2 mg/dL(180micromol/L)，或血小板數小於 100,000/mm³ 則排除參與此項研究。兩組皆持續治療至少 5 天，治療期間為 7± 2 天，兩組皆於第一次給藥後 72 小時內使用維生素K拮抗劑療法持續 90±7 天，並依常規劑量調整以達到INR 2~3。主要療效指標為確診之復發症狀性VTE，記錄至第 97 天，療效資料如下表所列：

ARIXTRA治療深層靜脈血栓 (DVT) 之效果 (完全採隨機方式)

| 指標 | ARIXTRA 每天一次皮下注射 5、7.5 或 10mg N=1098 | | Enoxaparin Sodium 每 12 小時皮下注射 1 mg/kg N=1107 | |
|---------------------|--|----------------|--|----------------|
| | n | %(95%CI) | n | %(95%CI) |
| VTE ^a 總數 | 43 | 3.9%(2.8, 5.2) | 45 | 4.1%(3.0, 5.4) |
| 僅DVT | 18 | 1.6%(1.0, 2.6) | 28 | 2.5%(1.7, 3.6) |
| 無致死性PE | 20 | 1.8%(1.1, 2.8) | 12 | 1.1%(0.6, 1.9) |
| 致死性PE | 5 | 0.5%(0.1, 1.1) | 5 | 0.5%(0.1,1.1) |

^a至第 97 天有復發症狀性VTE，包含無致死性VTE或致死性PE的報告。

整體VTE治療差異的 95%信賴間距為(-1.8%~1.5%)。

在起始治療期間，fondaparinux sodium治療組的 18 位 (1.6%)病人和enoxaparin sodium治療組的 10 位(0.9%)病人出現復發症狀性VTE[[fondaparinux sodium-enoxaparin sodium] 治療差異的VTE發生率 95%信賴間距為(-

0.2%~1.7%}}。

治療肺栓塞 (PE)

一項針對經診斷確認有或無DVT之急性症狀性PE病人所進行的隨機開放臨床研究，分別投與每天一次皮下注射ARIXTRA 5mg (體重小於50公斤)、7.5mg (體重50~100公斤)或10mg (體重大於100公斤) [ARIXTRA的治療劑量]，與投與heparin 靜脈注射 (5000 USP單位) 後持續靜脈輸注以維持 1.5~2.5倍aPTT控制值做比較。該研究排除有PE而須施行血栓溶解或血栓切除手術的病人。所有受試病人皆於醫院開始該項研究治療，而ARIXTRA治療組中大約15%之病人於接受研究治療時出院返家。全部2213位病人皆給予隨機分組，而參與治療治療之病人有2184位，病人年齡範圍從18至97歲 (平均年齡62歲)，其中男性44%，女性56%，94%為高加索人，5%為黑人，1%為其它人種。病人血漿肌酸酐濃度大於2 mg/dL(180micromol/L)，或血小板數小於100,000/mm³則排除參與此項研究。兩組皆持續治療至少5天，治療期間為7±2天，兩組皆於第一次給藥後72小時內使用維生素K拮抗劑療法持續90±7天，並依常規劑量調整以達到INR 2~3。主要療效指標為確診之復發症狀VTE，記錄至第97天，療效資料如下表所列：

ARIXTRA治療肺栓塞之效果 (完全採隨機方式)

| 指標 | ARIXTRA 每天一次皮下注射 5、7.5 或 10mg N=1103 | | Heparin 依aPTT調整靜脈輸注 N=1110 | |
|---------------------|--|----------------|----------------------------------|----------------|
| | n | %(95%CI) | n | %(95%CI) |
| VTE ^a 總數 | 42 | 3.8%(2.8, 5.1) | 56 | 5.0%(3.8, 6.5) |
| 僅DVT | 12 | 1.1%(0.6, 1.9) | 17 | 1.5%(0.9, 2.4) |
| 無致死性PE | 14 | 1.3%(0.7, 2.1) | 24 | 2.2%(1.4,3.2) |
| 致死性PE | 16 | 1.5%(0.8, 2.3) | 15 | 1.4%(0.8,2.2) |

^a至第 97 天有出現復發症狀性VTE，包含無致死性VTE或致死性PE的報告。

整體VTE治療差異的 95%信賴間距為(-3.0%~0.5%)。

在起始治療期間，fondaparinux sodium治療組的12位(1.1%)病人和heparin治療組的19位(1.7%)病人出現復發症狀性VTE{{fondaparinux sodium-heparin] 治療差異的VTE發生率95%信賴間距為(-1.6%~0.4%)}。

【藥物動力學】

吸收

皮下注射之後，Fondaparinux會完全而快速地為身體所吸收(絕對生體可用率為100%)。年輕的健康受試者在單次皮下注射Fondaparinux2.5 mg之後，可於2小時左右達到尖峰血中濃度(C_{max})，且平均C_{max}為0.34 mg/L。血中濃度在投藥後25分鐘即可達到平均C_{max}值的一半。

就老年受試者而言，皮下注射Fondaparinux的藥物動力學在2至8毫克的範圍內會呈線性藥動學特性。在皮下注射每日一次的情況下，血中濃度可於3至4天後達到穩定狀態，且C_{max}與AUC會升高1.3倍。

在進行髖關節置換手術並接受每日一次皮下注射 Fondaparinux 2.5 毫克治療的病人中，其平均穩定狀態藥物動力學參數的預估值為：穩定狀態血中濃度的最大值為 0.39mg/L(31%)，到達此濃度時間為 2.8 小時(18%)，穩定狀態血中濃度的最小值為 0.14mg/L(56%)。髖關節骨折病人，因其年齡較高，Fondaparinux 穩定狀態血中濃度的最大值為 0.50mg/L(32%)，穩定狀態血中濃度的最小值為 0.19mg/L(58%)。

分佈

Fondaparinux 分佈體積為 7 至 11 公升。體外試驗顯示，Fondaparinux 之血漿濃度會高度而專一地抗凝血酶 III (ATIII)相結合且具劑量相關性 (在濃度 0.5 至 2 mg/l 時，有 98.6%至 97.0%)，並且不會和其它的血漿蛋白明顯結合，

包括血小板第 4 因子(PF4)。因為 Fondaparinux 不會和抗凝血酶 III 其它的血漿蛋白明顯結合，因此不預期因蛋白質結合置換而與其他藥物發生交互作用。

代謝

雖然尚未經完整的評估，但尚無證據顯示 Fondaparinux 的體內代謝，特別是活性代謝物之形成。體外試驗中，Fondaparinux 不會抑制 CYP450 族群 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4)。因此，在體內預期 Fondaparinux 不會抑制與其它藉由 CYP 代謝的藥物而產生交互作用。

排泄/排除

在健康的年輕受試者中，排除半衰期約為 17 小時，在健康的老年受試者中則為 21 小時左右。64%至 77%的 Fondaparinux 以未經改變的形式由腎臟排除。

特殊病人族群

兒童

尚未對此族群進行使用 Fondaparinux 的研究。

老年人

腎功能可能隨年齡降低，因此老年人的 Fondaparinux 的排除能力可能減低。75 歲以上之接受骨科手術病人，估計的血漿排除率會較 65 歲以下的病人降低 1.2 至 1.4 倍。

腎功能損害

與正常腎功能病人(肌酸酐廓清率為大於 80 ml/min)相較，輕度腎功能損害(肌酸酐廓清率為 50 至 80 ml/min)之病人，Fondaparinux 血漿排除率會降低 1.2 至 1.4 倍，中度腎功能不全(肌酸酐廓清率為 30 至 50 ml/min)病人平均降低約 2 倍。重度腎功能不全 (肌酸酐廓清率低於 30 ml/min) 的病人比正常腎功能病人的血漿排除率降低約 5 倍。中度腎功能不全的病人，Fondaparinux 相關的最終半衰期為 29 小時，重度腎功能損害的病人中則為 72 小時。

性別

在依體重校正過後，並未發現任何性別差異。

種族

目前尚未針對種族所造成的藥物動力學差異進行過前瞻性的研究。不過，在針對亞洲人(日本人)健康受試者的研究中，並未發現其藥物動力學特性和高加索健康受試者有任何差異。同樣地，針對接受骨科手術之病人，在黑人與高加索病人之間也未發現血漿廓清率的差異。

體重

Fondaparinux 的血漿廓清率會隨體重增加而增加 (每 10 公斤增加 9%)。

肝功能損害

於中度肝功能不全(Child-Pugh Category B)病人，接受 Fondaparinux 單一劑量皮下注射後，與正常肝功能的人相比，其全部(包括結合及未結合) C_{max} 與 AUC 分別下降 22% 及 39%。因為肝功能不全會導致之較低的 ATIII 血中濃度，所以較低的 Fondaparinux 的血中濃度是歸因於 Fondaparinux 結合到 ATIII 減少，因此造成 Fondaparinux 腎清除率的增加。血中未結合 Fondaparinux 的濃度並不會因輕微至中度肝功能不全而改變，因此，根據藥物動力學無須做劑量之調整。

尚未針對嚴重肝功能不全的病人研究過 Fondaparinux 的藥物動力學。(請參閱【用法用量】、【警語與注意事項】)

臨床前的安全性資訊

根據傳統安全性藥理、重複劑量毒性及基因毒性研究，非臨床資料顯示對人體無特殊傷害。由於在有限暴露量下，動物試驗不足以代表人類生殖毒性。

【藥劑學特性】

【賦形劑】

氯化鈉、注射用水、視需要調整酸鹼值時使用的鹽酸或氫氧化鈉

【不相容性】

在缺乏相容性研究的情況下。不可將 Fondaparinux 和其它藥物混合使用。

【貯架儲期】

三年。

如果是將 Fondaparinux 加入 0.9%鹽水輸注小袋中，最好立即進行輸注，但在 30°C下亦可貯存達 24 小時。

【特殊貯存注意事項】

切勿冷凍。

【容器的性質與內容物】

Fondaparinux 預充單次使用型針筒係以第 I 型玻璃管 (1 毫升) 製成，附有一支 12.7 毫米長的 27 號針頭，並以溴化丁基橡膠或氯化丁基橡膠製的推桿活塞塞住針筒。

每盒裝載 2、7、10 或 20 支預充針筒，針筒之活塞為藍色和自動安全系統。

【使用/操作指示】

注射用溶液在施打之前應先目視檢查是否有微粒異物或變色的現象。

Fondaparinux 應以皮下注射或靜脈注射的方式給藥。切勿以肌肉注射的方式給藥。

皮下注射給藥的方式和使用標準針筒時相同。靜脈注射給藥應透過靜脈導管進行，使用小容量(25 或 50 毫升)的 0.9%鹽水輸注小袋投藥。

Fondaparinux 預充針筒的裝配設計中有一套自動針頭保護系統，可避免在注射後被針頭刺傷。

任何未使用的產品或廢棄物都應依照當地的規定處置。

【醫療人員注射指示】

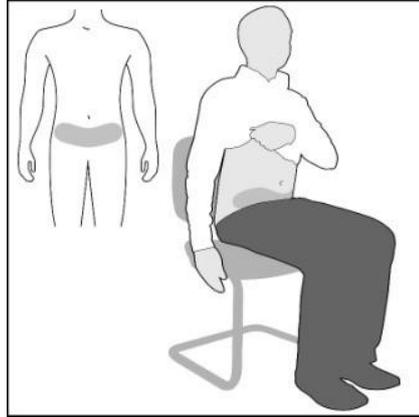
Fondaparinux 安全針筒不同於一般針筒的部份包括：

- 1 硬質針頭護套
-
- 2 推桿
-
- 3 手指夾握處
-
- 4 安全套管
-



1. 以肥皂和水徹底清洗雙手。用毛巾擦乾。
2. 從盒中取出預充針筒並檢查
尚於有效期限內。
溶液為澄清無色且不含微粒異物。
針筒尚未被開啟或損毀。
3. 以病人覺得舒適的姿勢坐下或躺下。
在下腹區域選定一個位置，至少要比肚臍低 5 公分(圖 A)。每次注射應交替選擇左下腹區域與右下腹區域，這將會減少注射部位之不適。如果不能於下腹區域注射，請向您的護士或醫師諮詢。

圖 A



4. 以酒精棉清潔注射區域。
5. 移除針頭護套。先轉開護套(圖 B1)，再呈直線拉開針筒(圖 B2)。

丟棄針頭護套。

注意事項：

- 請勿碰觸針頭或讓針頭在注射前碰觸到任何物體。

針筒內有小氣泡是正常現象。

注射前請勿移除氣泡，否則可能損失部分藥劑。

圖 B1

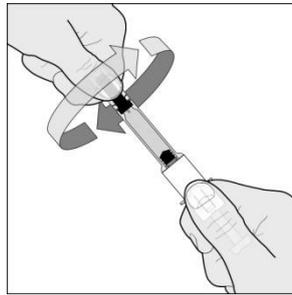
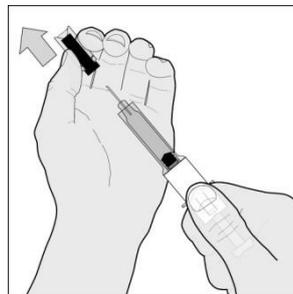
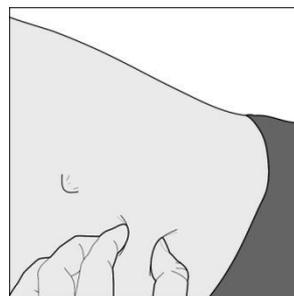


圖 B2



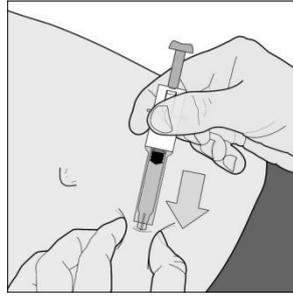
6. 輕輕捏起已消毒過的皮膚，使皮膚形成一處隆起。在整個注射過程中都應以拇指和食指捏住該處隆起(圖 C)。

圖 C



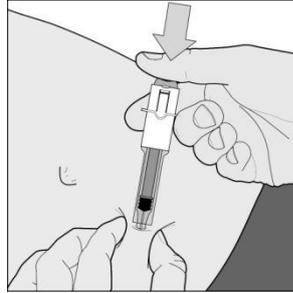
7. 手指緊握住針筒。將整支針頭垂直(90°角) 插入皮膚隆起(圖 D)。

圖 D



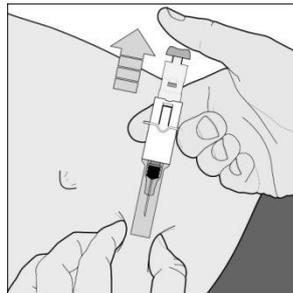
8. 將推桿壓到底，使針筒中的內容物完全注入體內(圖 E)。

圖 E



9. 放開推桿，針頭便會自動退出皮膚，縮進安全套管，並且會被永久鎖住(圖 F)。

圖 F



請勿丟棄使用過的針筒於廢棄物內。請依照醫院的規定指示處置使用過的針筒。

製造廠 Aspen Notre Dame de Bondeville
廠 址 1, rue de l' Abbaye, 76960 Notre Dame
de Bondeville, France
藥商 安沛國際有限公司
地址 台北市敦化南路二段 207 號 20 樓

ARI-1803-01