

瑞貝塔[®] 點滴靜脈注射液
RAPIACTA[®] for Intravenous Drip Infusion 300 mg
Peramivir Hydrate 注射液

.....適應症.....

治療成人及一個月大以上兒童之 A 型及 B 型流感病毒急性感染。(1)

使用限制

- 因顧慮並非每一位 A 型及 B 型流感病人皆需要抗病毒製劑，因此應徹底觀察病人的情況，審慎評估本藥投與之必要性。(1)
- 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。(1)
- 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與本藥的適當性。(1)
- 本藥對 C 型流感病毒感染無效。(1)
- 本藥對細菌感染無效。(1)
- 對於需要住院的嚴重流感病人之有效性尚未建立。(1)
- 2 歲以下兒童在臨床試驗中的療效及安全性資料較缺乏。(1)

.....用法用量.....

本藥限由醫師使用

- 宜於症狀發生後 48 小時內使用本藥。(2.1)
- 成人建議劑量為 300 mg，每次最多不得超過 600mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射。(2.1) 臨床試驗之劑量及療效請見臨床試驗(14.1)。
- 兒童建議劑量為 10 mg/kg，每次最多不得超過 600 mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射。(2.1)
- 連續投與之經驗有限。(2.2)
- 腎功能不全病人：請依腎功能情況調整投與劑量，詳見 2.3 說明。(2.3)
- 血液透析病人請於透析後投與。(2.3)

.....劑型與含量.....

Rapiacta 點滴靜脈注射液，每袋 60 mL。1 袋(60 mL)中含 Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於 Peramivir 300 mg)。賦形劑為氯化鈉 540.0 mg 及注射用水。(3)

.....禁忌.....

對本藥成分曾發生過敏症之病人，請勿投與。(4)

.....警語及注意事項.....

- 流感病人在疾病早期出現精神神經方面等異常行為的風險較高，必須監測異常行為之徵兆。(5.1)

.....不良反應.....

最常見的不良反應，在成人核准時之安全性評估對象 968 例中，主要為腹瀉 56 例(5.8%)，嗜中性白血球減少 27 例(2.8%)，蛋白尿 24 例(2.5%)。(6)

.....藥物交互作用.....

由體外試驗推知 Rapiacta 並不會誘導或抑制 CYP 450，故 Rapiacta 透過 CYP 機轉與其他藥物發生潛在交互作用之可能性很低。(7)

.....特殊族群之使用.....

- 懷孕：當利益大於風險時才使用。(8.1)
- 哺乳期婦女：應避免哺餵母乳。(8.3)

完整處方訊息

內容：

1. 適應症
2. 用法用量
 - 2.1 急性流感之劑量
 - 2.2 連續投與之經驗有限
 - 2.3 腎功能不全病人之劑量
3. 劑型與含量
4. 禁忌
5. 警語及注意事項
 - 5.1 精神神經症狀
 - 5.2 細菌感染的風險
 - 5.3 肝功能監測
 - 5.4 賦形劑(氯化鈉、注射用水)相關注意事項
 - 5.5 休克、過敏性反應
6. 不良反應
 - 6.1 臨床試驗經驗
 - 6.2 重大副作用
 - 6.3 重大副作用(類似藥品)
 - 6.4 其他副作用
7. 藥物交互作用
8. 特殊族群之使用
 - 8.1 懷孕
 - 8.3 哺乳期婦女
 - 8.4 兒童
 - 8.5 老年人
 - 8.6 腎功能不全病人
 - 8.7 需住院之嚴重流感病人
10. 過量
11. 藥品成分
12. 臨床藥理學
 - 12.1 作用機轉
 - 12.2 心臟電生理學
 - 12.3 藥物動力學
 - 12.4 微生物學
13. 非臨床毒性
 - 13.1 致癌性、突變性及生殖性影響
 - 13.2 動物毒理學及藥理學
14. 臨床試驗
 - 14.1 急性流感
 - 14.2 需住院之重度流感
16. 包裝及儲存注意事項
17. 病人諮商訊息

完整處方內容

1. 適應症

治療成人及一個月大以上兒童之 A 型及 B 型流感病毒急性感染。

使用限制

- 因顧慮並非每一位 A 型及 B 型流感病人皆需要抗病毒製劑，因此應徹底觀察病人的情況，審慎評估本藥投與之必要性。
- 本藥用於預防使用之有效性及安全性尚未確立。
- 請注意最新的病毒抗藥性資訊，以檢討投與本藥的適當性 [請見臨床藥理學(12.4)]。
- 本藥對 C 型流感病毒感染無效。
- 本藥對細菌感染無效。
- 對於需要住院的嚴重流感病人之有效性尚未建立 [請見臨床試驗(14.2)]。
- 2 歲以下兒童在臨床試驗中的療效及安全性資料較缺乏。

2. 用法用量

2.1 急性流感之劑量

宜於症狀發生後 48 小時內使用本藥[目前尚無資料可證實於症狀發現 48 小時後使用本藥之有效性]。

成人建議劑量為 300 mg，每次最多不得超過 600mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射。臨床試驗之劑量及療效請見臨床試驗(14.1)。

兒童建議劑量為 10 mg/kg，每次最多不得超過 600mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射。

2.2 連續投與之經驗有限

連續投與之經驗有限 [請見臨床試驗(14.1)]。

2.3 腎功能不全病人之劑量

本藥透過腎臟排泄，因此當腎功能降低時會產生持續性的高血中濃度。故投與本藥時，應依表 1 之內容，按照肌酐清除率來調整劑量，並依病人狀態審慎投與。當肌酐清除率在 50 mL/min 或以上時無須調整劑量[請見臨床藥理學(12.3)]。

當腎功能不全病人需要進行血液透析時，在血液透析後依腎功能(見表 1)調整其劑量 [請見臨床藥理學(12.3)]。對於腎功能不全的兒童病人尚無使用經驗[請見 6.2 重大副作用及 12.3 藥物動力學]。

表 1 依病人之肌酐清除率調整劑量

Ccr (mL/min)	1 次投與量
	一般情形
$50 \leq Ccr$	300 mg
$30 \leq Ccr < 50$	100 mg
$10^{*1} \leq Ccr < 30$	50 mg

Ccr: Creatinine clearance (肌酐清除率)

*1: Creatinine clearance < 10 mL/min 及接受血液透析的病人，請審慎調整投與量。Peramivir 會因血液透析而快速自血中清除。

3. 劑型與含量

Rapiacta 點滴靜脈注射液，每袋 60 mL，為澄清、無色溶液。1 袋(60 mL)中含 Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於 Peramivir 300 mg)。賦形劑為氯化鈉 540.0 mg 及注射用水 [請見包裝及儲存注意事項(16)]。

4. 禁忌

對本藥成分曾發生過敏症之病人，請勿投與。

5. 警語及注意事項

5.1 精神神經症狀

流感可能和多種神經與行為症狀有關，包括幻覺、瞻妄與異常行為，在某些病例還會導致死亡。這些事件可能會出現在有併發腦炎或腦疾病時，但也會出現在無併發症流感。已經有上市後報告(日本)指出：曾有流感病人

因投與神經胺酶抑制劑(包括 Rapiacta)出現瞻妄和異常行為而導致傷害。因為這些報告是自願性的通報，因此無法做發生率的評估，但是發生情形並不常見。這些事件主要是出現於小兒科病人，發生得很突然且快速解除，目前 Rapiacta 與上述情形的因果關係不明。流感病人應嚴密監測是否出現異常行為狀況。

罹患流感時，曾有出現異常行為之病例報告，但與是否服用抗流感病毒藥物或服用藥物之種類因果關係尚未有定論。為了防止其因異常行為所引發的墜落等意外事故，應對病人及其家人說明預防對策：①可能有異常行為。②居家治療時，至少自發燒起之 2 天內，照顧者應採取措施以預防摔倒等事故。另外，目前已知有關導致摔倒等事故的嚴重異常行為，好發於學齡兒童、未成年男性，經常在發燒後 2 天內表現出來。

5.2 細菌感染的風險

Rapiacta 對流感病毒以外的疾病(例如:細菌感染)無效。細菌感染合併流感病毒感染時，會混合類流感症狀，或引起併發症，或與併發症共存。Rapiacta 並未證實可預防這些併發症。故細菌感染或懷疑細菌感染時，請適當投與抗生素進行治療。

5.3 肝功能監測

治療早期(如給藥隔天)就可能會出現肝功能不良、黃疸等現象，所以在開始投與後應隨即進行肝功能檢查，並充分觀察病人的狀況。

5.4 賦形劑(氯化鈉、注射用水)相關注意事項

5.4.1 有心臟、循環器官功能不良者 [因鈉負擔及循環血液量增加，而使得心臟負擔加重，可能會使症狀惡化]。

5.4.2 腎功能不全者 [易因過度給與水分以及氯化鈉，而使症狀更加惡化]。

5.5 休克、過敏性反應

因為在投藥中可能會出現需要緊急處置的情況，因此治療時應充分觀察病人的狀況。此外，在投藥結束後仍可能會發生休克及過敏性反應，應予以注意。

6. 不良反應

下列不良反應請見其他章節詳細說明：

- 精神神經症狀 [請見警語及注意事項(5.1)]。

6.1 臨床試驗經驗

<成人>

核准時之安全性評估對象 968 例中，包括臨床檢查值異常之副作用有 239 例(24.7%)。主要為腹瀉 56 例(5.8%)，嗜中性白血球減少 27 例(2.8%)，蛋白尿 24 例(2.5%)。

<兒童>

兒童在一日本臨床試驗進行之安全性評估對象 117 例中，包括臨床檢查值異常之副作用有 34 例(29.1%)。主要為腹瀉 12 例(10.3%)，嗜中性白血球減少 11 例(9.4%)，嘔吐 6 例(5.1%)。

6.2 重大副作用

6.2.1 休克、過敏性反應(頻率不明)：因為可能會出現休克、過敏性反應(血壓降低、臉色蒼白、冒冷汗、呼吸困難、蕁麻疹等)的情形，所以要注意觀察，如發現異常請中止給藥，並作適當處置。

6.2.2 白血球減少、嗜中性白血球減少(1~<5%)：因可能有白血球減少、嗜中性白血球減少的情形，故應充分觀察。若有異常時，請中止給藥，並做適當處理。

6.2.3 肝功能不良、黃疸(頻率不明)：因在投藥後的隔天可能會出現伴隨 AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P 等數值顯著上升之肝功能障礙以及黃疸的現象，故應小心觀察，一旦發現異常情形，請立即中止給藥，並作適當處理。

6.2.4 急性腎衰竭 (頻率不明)：由於可能發生急性腎衰竭。應仔細監測病人，如果觀察到任何異常，請中止給藥並做適當處置。

6.2.5 異常行為 (頻率不明)：雖然因果關係未知，但罹患流感時，可能會出現異常行為 (如：突然跑步、徘徊等) 而導致摔倒等。[請參考「警語及注意事項」]

6.3 重大副作用(類似藥品)

因其他的抗流感病毒藥有以下重大副作用的報告，故投與本藥時亦應充分觀察，若有異常情形時，請中止給藥，並做適當處理。

6.3.1 肺炎

6.3.2 急性猛爆性肝炎

6.3.3 中毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、史蒂芬強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome：SJS)

6.3.4 血小板減少

6.3.5 精神神經症狀(意識不清、精神錯亂、幻覺、妄想、痙攣等)

6.3.6 出血性大腸炎

6.4 其他副作用

有關其他副作用詳見表 2 之說明

表 2 其他副作用

種類\頻率	1%以上	0.5~<1%	<0.5%	頻率不明
皮膚		發疹	濕疹、蕁麻疹	
消化道	腹瀉(6.3%)、噁心、嘔吐	腹痛	食慾不振、腹部不舒服、口內炎	
肝臟	AST(GOT)上升、ALT(GPT)上升	LDH 上升、Bilirubin 上升、 γ -GTP 上升	Al-P 上升	
腎臟	蛋白尿、尿中 β_2 -microglobulin 上升、NAG 上升	BUN 上升		
血液	淋巴球增加	嗜酸性白血球增多	血小板減少	
精神神經系統			暈眩、失眠	
其他	血中葡萄糖增加	尿中有潛血反應、CK (CPK) 上升、尿糖	視力模糊	血管痛

7. 藥物交互作用

Rapicacta 因不經肝代謝，故透過 CYP 機轉與其他藥物發生交互作用之可能性應該很低，就目前所知的排除途徑以及從體外試驗可推知 Rapicacta 並不會誘導或抑制 CYP 450。¹⁾ 當以 Rapicacta 併用口服 rimantadine、oseltamivir，或是併用含有 ethinyl estradiol 和 levonorgestrel 的口服避孕藥；或是以 IM 投與 Rapicacta 併用口服 probenecid 時，並無證據顯示藥物交互作用的產生。

Rapicacta 是透過腎絲球過濾排除到尿液中。

8. 特殊族群之使用

8.1 懷孕

FDA 懷孕用藥分類為 C 級。

對於孕婦或可能懷孕之婦女，在判斷其於治療上的有益性高於危險性時才可投與 [懷孕期投與之相關安全性尚未確立。於大鼠，藥劑會通過胎盤。於兔子，有流產及早產的報告]。

8.3 哺乳期婦女

投與中應避免哺餵母乳 [大鼠中有藥物分布至母乳的報告]。

8.4 兒童

8.4.1. 2歲以上

2歲以上兒童使用 Rapicacta 治療流感之療效與安全性已建立。

8.4.2. 1個月以上未滿2歲

以兒童為對象之日本第三期臨床試驗，以 1 天 1 次，連續 1~2 天投與 Peramivir 10 mg/kg，12 例(1 個月以上至 2 歲)流感症狀緩解時間的中位數為 31.0 小時(95%信賴區間：20.8, 50.9)。曾發生下列副作用：嗜中性白血球減少 3 例、腹瀉 2 例、總蛋白減少 1 例。皆在無治療下完全復原。[請見適應症(1)與臨床試驗(14.1.4)]。

8.4.3. 其他

對於出生體重不足的嬰兒、新生兒之安全性尚未確立。(無使用經驗。)

8.5 老年人

Rapicacta 的臨床試驗中並未包含足夠的 65 歲以上之病人人數，以確認高齡者是否與年輕受試者不同。而其他臨床試驗報告亦未指出老年人的藥物曝露量與年輕族群不同，不過，由於老年人生理功能下降，故在投藥時請小心觀察 [請見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全病人

對肌酐清除率在 50 mL/min 以下之病人，投與 Rapicacta 時建議減量 [請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

對肌酐清除率為 50 mL/min 或更高之病人，則不須調整劑量 [請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

對於需要進行血液透析的慢性腎功能不全病人投與 Rapicacta，應在透析完畢後投與，並依據腎功能調整劑量給藥 [請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.3)]。

8.7 需住院之嚴重流感病人

Rapicacta 對需住院之嚴重流感病人的有效性尚未確立 [請見適應症(1)與臨床試驗(14.2)]。

10. 過量

目前尚無 Rapicacta 投與過量的資訊。

Rapicacta 有經由血液透析而快速自血中清除的報告²⁾。

11. 藥品成分

Rapicacta (Peramivir) 為流感病毒神經胺酶抑制劑。

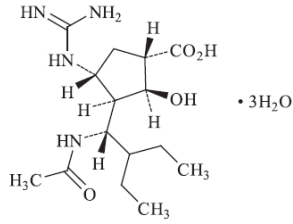
一般名：Peramivir hydrate

化學名：(1S,2S,3R,4R)-3-[(1S)-1-(acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-(carbamimidoylamino)-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid, trihydrate

分子量：382.45

分子式：C₁₅H₂₈N₄O₄ · 3H₂O

化學結構式：



主成分原料性狀：白色~淡黃褐色粉末
略溶於水，微溶於甲醇或乙醇(99.5)，極微溶於 N,N-dimethylformamide
熔點：242.0~243.5°C (分解)
分配係數：log P=-1.16 (P=0.069) [1-Octanol/水]
成品性狀：Rapiacta 注射液為澄清、無色溶液，pH 值為 5.0~8.5，滲透壓比(對生理食鹽水之比)為 1.0~1.2

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Peramivir 為具有抗流感病毒效果之抗病毒藥物 [請見臨床藥理學(12.4)]。

12.2 心臟電生理學

以最高投與劑量的 2 倍給與 Peramivir 進行單劑投與試驗，顯示本藥品並不會延長 QTc 間隔。

12.3 藥物動力學

12.3.1 血中濃度

12.3.1.1 健康成人

健康成年男性各 6 例，以 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量) 進行單次點滴靜脈注射時之血中濃度如圖 1 所示，單次/連續點滴靜脈注射之藥物動力學參數如表 3 所示。C_{max} 及 AUC 與劑量成比率增加，平均滯留時間 (MRT) 約 3 小時，顯示 Peramivir 快速自血中排除。連續投與之體內藥物動力學與單次投與時幾乎無差異變化，亦未發現蓄積性³⁾。

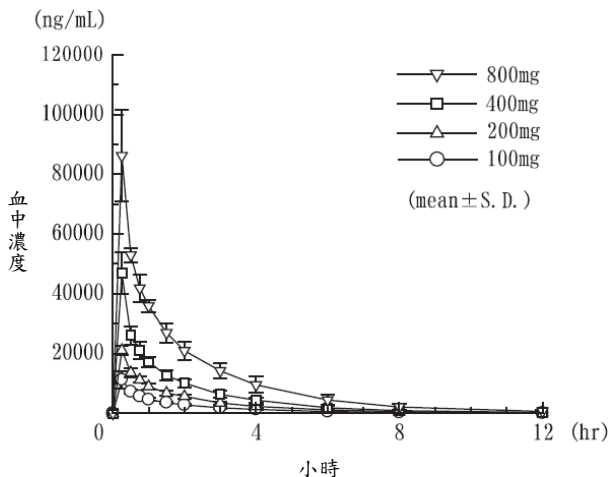


圖 1 單次投與時之血中濃度(健康成人)

表 3 健康成人藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與				
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	CL ^{§1} (L/hr)	MRT (hr)	V _{ss} ^{§2} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投與量 (mg)	n	連續投與(第 6 天)		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{§3} (ng · hr/mL)	CL ^{§1} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

※1：全身清除率

※2：穩定狀態之分佈體積

※3：穩定狀態之投與間隔(24 小時)之 AUC

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

12.3.1.2 兒童

小兒科病人 115 例(4 個月~15 歲)，以 10 mg/kg (體重 60 kg 以上為 600 mg) 單次點滴靜脈注射，注射結束後的 4 小時為止的血中濃度(185 個採血點)如圖 2 所示。另外，再利用所有可測得之 297 個採血點的血中濃度，進行母群體的藥物動力學分析，所得的藥物動力學參數如表 4 所示⁴⁾。

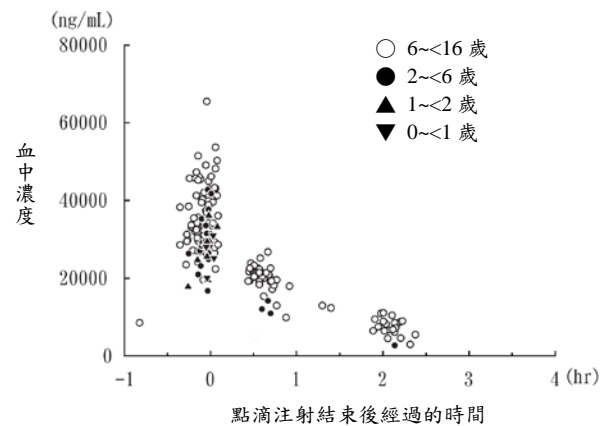


圖 2 單次投與時之血中濃度(兒童)

表 4 兒童藥物動力學參數^{§1}

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
全體	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~<1 歲	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~<2 歲	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~<6 歲	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~<16 歲	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1：中位數(最小值-最大值)，這是以母群體藥物動力學分析軟體 NONMEM[®] 為基礎，利用藥物動力學參數所得之 Bayesian 推論值

12.3.1.3 老年人

健康老年人(65 歲以上) 20 例，健康非老年人 6 例，以 4 mg/kg (未核准劑量) 單次點滴靜脈注射時之藥物動力學參數如表 5 所示。老年人之 AUC 約為非老年人之 1.3 倍，但 C_{max} 相近⁵⁾，所以對老年人投與時，原則上無需調整劑量。

表 5 老年人藥物動力學參數

	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng · hr/mL)
老年人	20	22648±4824	61334±8793
非老年人	6	20490±3908	46200±4460

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

12.3.2 分布

12.3.2.1 健康成年男性各 6 例，分別單次點滴靜脈注射 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量) 時，上呼吸道分泌物(咽頭分泌物及鼻腔分泌物)中的藥物濃度會隨著投與量的增加而提高。若比較上呼吸

道分泌物與血中藥物濃度之分佈，以 AUC 來看約 3~9% 分布至上呼吸道。再者，以 400 mg 投與時之咽頭分泌物及鼻腔分泌物之平均最高濃度分別為 930 及 1210 ng/mL³⁾。

12.3.2.2 以超過濾法測定所得之人類血清蛋白結合率，於濃度範圍為 1~100 µg/mL 時為 0.3~1.8%⁶⁾。

12.3.2.3 (參考資料)

大鼠以 [¹⁴C]-Peramivir 24mg/kg 單次靜脈投與 5 分鐘後，於組織中顯示其最高放射濃度。而於作用部位肺及氣管有良好的分佈，主要的排泄器官—腎臟有更高的分佈。於所有組織中之放射濃度，投與 48 小時後小於最低可定量濃度，顯示於組織內的蓄積性及殘留性很低。另一方面，分布至腦部內的濃度亦極低⁷⁾。

12.3.3 代謝與排除

12.3.3.1 健康成年男性 6 例，單次點滴靜脈注射 400 mg，其於血漿及尿中未檢測出代謝物，只有檢測出未代謝之活性物³⁾。

12.3.3.2 健康成年男性各 6 例，分別單次點滴靜脈注射 100 mg、200 mg、400 mg、800 mg (未核准劑量) 時，至開始投與後 48 小時之尿中排泄率(平均值)為 86.3~95.4%，6 天連續投與時之總投與量對應尿中排泄率(平均值)為 77.2~92.6%³⁾。

12.3.3.3 Peramivir 於體外試驗對主要人體肝酵素

Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及 3A4 並未出現抑制作用，對 CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6 及 3A4 亦無誘導作用。再者，因 Peramivir 非 P-glycoprotein 的受質，故不會抑制 P-glycoprotein 之藥物輸送作用¹⁾。

12.3.4 特殊族群

12.3.4.1 腎功能不全病人

對於肌酐清除率低於 50 mL/min 的病人建議減少劑量 [請見用法用量(2.3)]。

以日本健康成人與流感病人，以及他國健康成人、腎功能不全病人與健康老年人為對象，共收集 332 例之臨床試驗，採取 3199 點血中濃度進行母群體之藥物動力學分析，顯示腎功能損害程度(Ccr)對 Peramivir 的藥物動力學影響很大，因此必須根據 Ccr 調整劑量⁸⁾。

腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度如圖 3 所示，至於各腎功能不全族群劑量調整時之 C_{max} 及 AUC 則如表 6 所示。

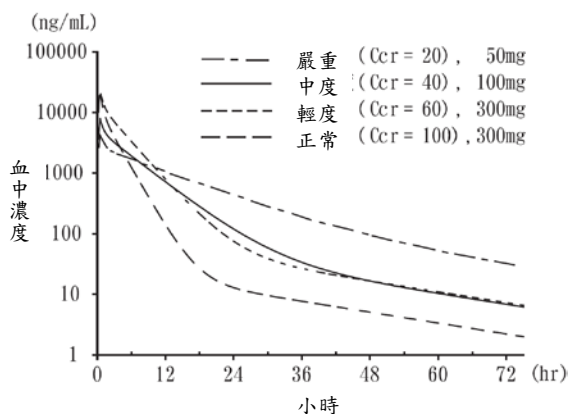


圖 3 腎功能不全族群在調整劑量時(相當於投與 300mg)所模擬之血中濃度

表 6 腎功能不全病人劑量調整時之 C_{max} 及 AUC^{*1}

Ccr (mL/min)	相當於投與 300 mg			相當於投與 600 mg		
	投與量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	投與量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
10 ≤ Ccr < 30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30 ≤ Ccr < 50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50 ≤ Ccr < 80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)
80 ≤ Ccr < 140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1：中位數(90% 預測範圍)，以母群體藥物動力學分析軟體 NONMEM 為基礎，利用藥物動力學參數所得之模擬結果

包括腎功能不全病人 22 例，以單次點滴靜脈注射 2 mg/kg (未核准劑量) 時之血中濃度如圖 4，藥物動力學參數如表 7 所示。由於腎功能下降，使得 Peramivir 自血中之清除會延遲，而有 AUC 上升的情形²⁾。

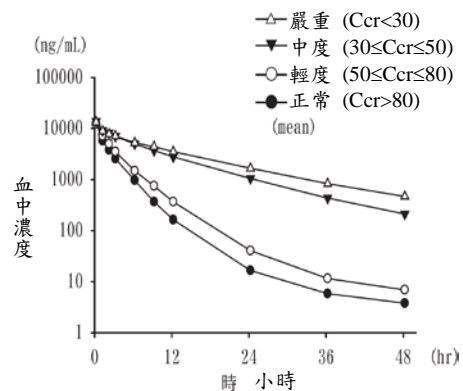


圖 4 單次投與時之血中濃度(腎功能不全病人)

表 7 腎功能不全病人藥物動力學參數

Ccr (mL/min)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr < 30	5	13200±2910	137000±41100	21.1±4.68
30 ≤ Ccr < 50	6	13700±3780	108000±31200	26.8±5.35
50 ≤ Ccr ≤ 80	5	12500±3590	33900±7880	77.9±21.4
Ccr > 80	6	12800±2860	26000±3180	108±9.90

(測定法：LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

12.3.4.2 血液透析病人

血液透析病人 6 例，以 2 mg/kg (未核准劑量) 單次點滴靜脈注射之血漿中濃度如圖 5 所示。自點滴開始 2 小時後，開始血液透析 4 小時，其血漿中濃度降低至

約 1/4²⁾。

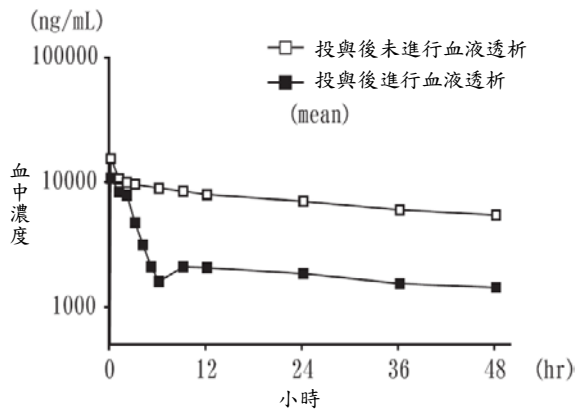


圖 5 單次投與時之血中濃度(血液透析病人)

12.3.4.3 肝功能不全病人

Peramivir 在肝功能不全病人的藥動學尚未確立。惟就 Peramivir 排除途徑來看，肝功能不全病人的藥動學參數應不會有改變。

12.4 微生物學

作用機轉

Peramivir 選擇性抑制人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酶。流感病毒之神經胺酶具有切斷 sialic acid 的活性，當其切斷 Oligosaccharide 末端的 sialic acid 時，病毒的子代會開始自感染細胞的表面游離出來。Peramivir 則是藉由抑制神經胺酶來抑制子代病毒自感染細胞的表面游離出來，以防止病毒擴散至其他細胞，故對病毒增殖有抑制作用⁹⁾。

抗病毒作用

此藥顯示對人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酶具抑制活性，其抑制 50% 酵素活性的濃度 (IC₅₀) 分別為 A 型 0.54~11 nmol/L，B 型 6.8~17 nmol/L⁹⁾。

對人類 A 型及 B 型流感病毒感染的小鼠之致死模型，以單次靜脈內注射 Peramivir，其生存數量會隨著投與量增加而增加，其 50% 有效劑量 (EC₅₀) 分別為 A 型 0.4-1.5 mg/kg，B 型 0.1-1.0 mg/kg⁹⁾。

抗藥性

在日本所進行的第二期臨床試驗及以小兒為對象的日本第三期臨床試驗中，Peramivir 投與前後，只發現少數感染 A 型流感病毒病例對本藥的感受性降低至 1/3 以下^{4), 10)}。另外，國際共同第三期臨床試驗中，已確認 Peramivir 對感染相同亞型之低感受性病毒株仍有治療效果¹¹⁾。再者，於體外抗藥性病毒分離試驗中，其報告指出有同類藥品交叉抗藥性病毒株的出現，但並無 Peramivir 特有的抗藥性病毒株的報告^{12), 13)}。

13. 非臨床毒性¹⁴⁾

13.1 致癌性、突變性及生殖性影響

致癌性

未進行靜脈注射 Peramivir 的致癌性試驗。

突變性

Peramivir 在靜脈投與後一系列體內及體外的分析研究，包括 Ames 細菌回復突變試驗、中國倉鼠卵巢細胞染色體結構變異分析及小鼠活體微核試驗，並未發現突變或致染色體斷裂情形。

生殖性影響

Peramivir 對老鼠投與高達 600 mg/kg/day 劑量後，並未發現對交配及生殖的影響。

13.2 動物毒理學及藥理學

在以兔子進行的試驗中發現 Peramivir 會造成腎小管壞死和腎功能異常，毒性包括在腎臟皮質區有蛋白質型的腎小管擴張和壞死，在皮質與髓質交界區擴張的腎小管有礦物質化的情形，以及多病灶的腎小管再生現象。

14. 臨床試驗

14.1 急性流感

14.1.1 日本第二期臨床試驗

本試驗評估單次點滴靜脈注射 Peramivir 300 mg、600 mg 之療效與安全性，為安慰劑對照之雙盲比較試驗。296 例 (其中 A 型流感病人數占 98.99%，而 B 型流感為 1.01%) 流感症狀緩解時間 (主要的 7 種症狀得到改善所需的時間) 之中位數如表 8 所示。Peramivir 之各投與劑量組，相較於安慰劑組，顯著縮短流感症狀緩解時間¹⁰⁾ (p 值均 < 0.05)。

表 8 日本第二期臨床試驗中各治療組流感症狀緩解時間

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間
Peramivir	300 mg 靜脈內	99	59.1	50.9, 72.4
	600 mg 靜脈內	97	59.9	54.4, 68.1
Placebo	靜脈內	100	81.8	68.0, 101.5

14.1.2 多國多中心第三期臨床試驗

本試驗評估單次點滴靜脈注射 Peramivir 300 mg、600 mg 之療效與安全性，為 Oseltamivir (75 mg，1 天 2 次，投與 5 天) 有效藥對照之雙盲比較試驗。1091 例 (日本 742 例、台灣 244 例、韓國 105 例，而 A 型及 B 型流感病人比例分別為 89.83% 及 6.42%，另有 3.76% 未知) 流感症狀緩解時間之中位數如表 9 所示¹¹⁾。Peramivir 各投與劑量組之流感症狀緩解時間，皆顯著不劣於 Oseltamivir 組。

表 9 多國多中心第三期臨床試驗中各治療組流感症狀緩解時間

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間
Peramivir	300 mg 靜脈內	364	78.0	68.4, 88.6
	600 mg 靜脈內	362	81.0	72.7, 91.5
Oseltamivir 75 mg	口服	365	81.8	73.2, 91.1

14.1.3 日本第三期臨床試驗(連續投與)

以具高危險因子(糖尿病、合併慢性呼吸道疾病、或正在服用免疫抑制劑)之病人為對象，以 Peramivir 300 mg 或 600 mg，1 天 1 次，投與 1~5 日。投與 600 mg 組 (19 例) 流感症狀緩解時間的中位數為 42.3 小時 (90% 信賴區間：30.0, 82.7)。另外，投與 300 mg 組 (18 例) 為 114.4 小時 (90% 信賴區間：40.2, 235.3)。

依治療組別與投與期間別之流感症狀緩解時間中位數如表 10 所示¹⁵⁾。

表 10 依治療組別與投與期間別之流感症狀緩解時間 (具高危險因子之病人)

投與期間	合併 (n=37)			300 mg (n=18)			600 mg (n=19)		
	n	中位數(hr)	90%信賴區間	n	中位數(hr)	90%信賴區間	n	中位數(hr)	90%信賴區間
1天	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf ^{※1}	3	14.6	13.2, 68.6
2~5天	27 ^{※2}	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3

※1：無限大

※2：2天23例、3天2例、4天1例、5天1例

14.1.4 以兒童為對象之日本第三期臨床試驗
以兒童等為對象，1天1次，連續1~2天投與 Peramivir 10 mg/kg (體重 60 kg 以上單次最大劑量為 600 mg)，115 例(4 個月~15 歲)流感症狀緩解時間的中位數為 27.9 小時(95%信賴區間：21.7, 31.7)。至於流感症狀緩解時間之評估，依年齡別之中位數如表 11 所示，依投與期間分析之中位數如表 12 所示 4)。

表 11 依年齡別之流感症狀緩解時間評估 (兒童)

年齡	n	中位數(hr)	95%信賴區間
0~<2 歲	12	31.0	20.8, 50.9
2~<6 歲	20	26.4	17.8, 68.9
6~<12 歲	46	25.6	20.8, 31.7
12~<16 歲	37	29.1	20.9, 36.3

表 12 依投與期間別之流感症狀緩解時間評估(兒童)

投與期間	n	中位數(hr)	95%信賴區間
1天	105	25.3	21.2, 30.6
2天內	10	47.8	29.4, 91.3

14.1.5 以兒童為對象之美國多中心第三期臨床試驗 (Study BCX1812-305) (截至 2017 年 3 月 31 日的結果)¹⁶⁾ 本試驗為隨機、開放性、活性對照試驗，以急性感染、不具高危險因子的兒童族群為對象，於症狀發生後 48 小時內隨機接受單次點滴靜脈注射投與 Peramivir (13 至 17 歲為 600 mg；2 至 12 歲為 12 mg/kg 至單次最大劑量為 600 mg，共 69 名受試者)，或口服投與 Oseltamivir (1 天 2 次，投與 5 天，共 15 名受試者)。其流感症狀緩解時間中位數分別為 Peramivir 組 79 小時 (四分位距：34-122 小時)、Oseltamivir 組 107 小時 (四分位距：57-145 小時)。

14.2 需住院之重度流感病人

Peramivir 對需住院之重度流感病人的有效性尚未確立 [請見適應症(1)]。

針對 398 位需住院的重度流感病人進行的隨機、雙盲、多中心、與安慰劑對照之臨床試驗 (Study 301)，在病人出現症狀後 72 小時內，每天投與 Peramivir 600 mg，連續投與 5 天，再加上標準照護流程，與投與安慰劑加上標準照護流程的安慰劑組做對照。主要療效指標為至臨床緩解(Time to clinical resolution)之時間。其定義為開始治療後到 5 種症狀當中(體溫、氧氣飽和度、呼吸速率、心跳速率或收縮壓)至少有 4 種獲得緩解，並維持至少 24 小時。投與 Peramivir 加上標準照護流程與單以標準照護流程治療組相較，臨床緩解時間的中位數並未顯示有改善的情形。

16. 包裝及儲存注意事項

Rapiacta 點滴靜脈注射液，每袋 60 mL。1 袋(60 mL)中含 Peramivir hydrate 349.4 mg (相當於 Peramivir 300 mg)。軟袋包裝材質為 polypropylene。

儲存方式：25°C 以下

保存期限：標示於外盒

17. 病人諮商訊息

告知病人以下訊息：

- 流感病人有出現精神神經症狀之風險。如病人在投與 Rapiacta 時出現不正常行為之徵兆時應與醫師連繫 [請見警語及注意事項(5.1)]。

【主要文獻】

- 1) 內部資料 (藥物動力學之藥物交互作用)
- 2) 內部資料 (腎功能不全者之藥物動力學)
- 3) 內部資料 (健康成人之藥物動力學)
- 4) 內部資料 (以小兒等為對象之日本第三期臨床試驗)
- 5) 內部資料 (老年人之藥物動力學)
- 6) 內部資料 (蛋白質結合之相關試驗)
- 7) 內部資料 (大鼠之體內分佈)
- 8) 內部資料 (全族群之藥物動力學分析)
- 9) 內部資料 (效果驗證試驗)
- 10) 內部資料 (日本第二期臨床試驗)
- 11) 內部資料 (國際共同第三期臨床試驗)
- 12) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159
- 13) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13
- 14) 內部資料 (非臨床毒性試驗)
- 15) 內部資料 (日本第三期臨床試驗)
- 16) Peramivir 美國仿單 (2018年4月版)

Licensed from

bio-cryst

藥商：台灣塩野義製藥股份有限公司

地址：台北市南京東路二段 2 號 4 樓

電話：02-25516336

製造廠：Nipro Pharma Corporation Ise Plant

廠址：647-240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi, Mie 515-2302, Japan