

使用說明見第四頁



艾非特基因工程第八凝血因子製劑250國際單位
ADVATE 250 IU Powder and Solvent for Injection (衛署菌疫輸字第 000837 號)

艾非特基因工程第八凝血因子製劑500國際單位
ADVATE 500 IU Powder and Solvent for Injection (衛署菌疫輸字第 000836 號)

艾非特基因工程第八凝血因子製劑1000國際單位
ADVATE 1000 IU Powder and Solvent for Injection (衛署菌疫輸字第 000838 號)

1. 適應症與用法:

- 控制及預防成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件。
 - 成人及兒童 A 型血友病患者手術前中後之處置。
 - 作為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件發生率。
- 說明：本品不能作為 von Willebrand 氏疾病之治療。

2. 劑量和服用方法

必須於配製後經靜脈輸注使用

- ADVATE 治療必須在熟悉 A 型血友病治療之醫師監督下開始進行。
- ADVATE 內含基因工程合成之第八凝血因子 (Factor VIII, FVIII)，每瓶含量效價同標示說明 (單位為國際單位)。以 IU/dL 來表達的第八因子的血中或正常百分比之體內最高濃度期望增加量，可以每公斤體重所施打的量(IU/dl)乘以 2 來推測。
- 劑量與治療持續時間視第八凝血因子缺乏嚴重度、出血部位與程度、以及患者臨床狀況而定。進行重大手術或發生有生命危險之出血事件時，補充 (replacement) 治療必須特別審慎控制。[參見劑量及用法 (2.1) 與 (2.2)]

可使用下列公式，估算體內第八凝血因子最高增加濃度，其單位為 IU/dL (或正常值 %)：

$$\text{IU/dL (或正常值 \%)} = [\text{總劑量 (IU) / 體重 (kg)}] \times 2 [\text{IU/dL} / \text{IU/kg}]$$

或

劑量 (國際單位) = 體重 (kg) x 期望之第八凝血因子增加幅度 (IU/dL 或正常值 %) x 0.5 (每 IU/dL 之 IU/kg)

例子(假設患者的第八凝血因子濃度基礎值<正常值的 1%)：

1. 一位 70kg 的患者注射 1750 IU 的 Advate 後，注射後第八凝血因子的最高濃度增加可預期為 $1750 \text{ IU} \times (2\text{IU/dl})/\text{IU/kg}/(70\text{kg}) = 50\text{IU/dl}$ (正常值的 50%)
2. 一位體重 40kg 的兒童，若欲達到 70%的最高濃度，適當的注射量將是 $70\text{IU/dl}/(2\text{IU/dl})/(\text{IU/kg}) \times 40\text{kg} = 1400 \text{ IU}$

劑量與施用頻率應依據個別臨床反應決定。患者對 ADVATE 之藥物動力學 (如，半衰期、體內恢復值) 及臨床反應可能有個人差異。雖然可依據上述公式估計劑量，仍應盡可能進行適當的實驗室檢驗，包含連續第八凝血因子活性測定。[參見警語與使用注意事項 (5.4) 及臨床藥理學 (12.3)]

2.1 出血事件之控制及預防

出血事件治療的給藥說明請參見表 1。發生危及生命之出血事件時，必須特別審慎控制治療劑量。

表 1
ADVATE 治療成人及兒童出血事件之給藥方式

出血事件類型	所需要之注射後血中最高第八因子活性(正常值的%或 IU/dL)	維持治療血漿濃度所需之劑量與給藥頻率
輕度 早期關節出血、輕微肌肉出血或輕微口腔出血	20-40	每公斤 10-20 國際單位 ^a 每 12 到 24 小時(6 歲以下患者每 8 到 24 小時)重複輸注 1 到 3 天，直到出血狀態解除(以疼痛解除為指標)或癒合。
中度 中度肌肉出血、口腔出血、明確之關節出血、已知創傷	30-60	每公斤 15-30 國際單位 ^a 每 12 到 24 小時(6 歲以下患者每 8 到 24 小時)重複輸注三天或以上，直到出血狀態解除(以疼痛解除為指標)或癒合。
嚴重 顯著胃腸道出血、顱內、腹腔內或胸腔內出血、中樞神經系統出血、咽喉後、腹膜後空腔或髂腰肌鞘出血、骨折、頭部創傷	60-100	起始劑量每公斤 30-50 國際單位 ^a 每 8 到 24 小時(6 歲以下患者每 6 到 12 小時)重複輸注 30-50IU/kg，直到不再出血。

^a 劑量 (IU/kg) = 期望第八凝血因子增加幅度 (IU/dL 或正常值 %) x 0.5 (每 IU/dL 之 IU/kg)

2.2 手術療程(perioperative)處置

手術前中後處置的給藥說明請參見表 2。進行重大手術時，必須特別審慎控制劑量與治療持續時間。

表 2
ADVATE 用於成人及兒童手術前後處置之給藥方式

手術程度	所需要之注射後血中最高第八因子活性(正常值的%或 IU/dL)	輸注頻率
輕度 包括拔牙	60-100	手術前 1 小時內給予一次直接(bolus)輸注(30-50IU/kg ^a)，隨後的 12 到 24 小時可選擇性的額外輸注以控制出血。牙科手術時可考慮附屬療法
主要 例如顱內、腹腔內或胸腔內手術、關節置換手術	80-120 (手術前和後)	手術前推注：每公斤 40 – 60 國際單位 ^a 。手術前應確認已達到 100% 活性。 依第八凝血因子所需程度及傷口癒合狀況,維持每 8 到 24 小時(6 歲以下患者每 6 到 24 小時)重覆大量輸注(40-60IU/kg ^a)

^a 劑量 (IU/kg) = 期望第八凝血因子增加幅度 (IU/dL 或正常值 %) x 0.5 (每 IU/dL 之 IU/kg)

2.3 例行預防

預防出血事件時，可每隔一天 (每週 3 至 4 次) 使用每公斤體重 20 至 40 國際單位之劑量。亦可每三天給藥一次，目標為維持第八凝血因子最低濃度大於 1%。劑量應依據患者臨床反應而做調整。^{1,2}

2.4 使用說明

ADVATE 應配製後經由靜脈輸注 (IV)。請患者遵循醫師提供之特別準備與施打程序。

配製、施打以及處理注射組件與針頭時應小心進行。使用受血液污染之針頭進行穿皮穿刺，可能會傳播感染性病毒，包含 HIV (AIDS) 與肝炎，遭針頭刺傷時請立即就醫。針頭單次使用後，請放置於銳器專用容器內。所有設備丟棄時應置於適當容器中，包含所有配製後的 ADVATE。

2.5 準備與配製

下列程序為準備與配製 ADVATE 之一般準則。請務必在清潔的檯面上作業，進行下列程序前務必清洗雙手：

1. 將 ADVATE (粉末瓶)與無菌注射用水(稀釋液)，放至室溫。
2. 移開粉末瓶與水瓶的瓶蓋。
3. 以消毒液清潔瓶塞，待乾後才使用，將藥瓶放置於平坦表面上。
4. 撕開 BAXJECT II 裝置的包裝紙蓋，勿碰觸到內面 (圖 A)，不要將裝置從包裝內取出。
5. 翻轉包裝，朝下直接將塑膠尖端充份刺入水瓶的瓶塞 (圖 B)。
6. 緊握住 BAXJECT II 包裝邊緣並脫下包裝(圖 C)，請勿將 **Baxject II** 上的藍色瓶蓋拆卸，也請勿碰觸外露的白色尖端。
7. 翻轉裝置,讓水瓶位於裝置上方，迅速將白色塑膠尖端直接朝下壓刺入 Advate 粉末瓶瓶塞(圖 D)，粉末瓶內的真空會將水吸入 ADVATE 粉末瓶中。
8. 溫和旋轉直到所有物質溶解。配製後請勿再冷藏。

2.6 注射方法

ADVATE 必須於配製後經靜脈輸注使用。

- 注射溶液在注射前，在溶液及容器許可下應該檢查是否有雜質或褪色。溶液外觀必定是清澈無色，若否，請勿使用並立即通知夏爾公司。
 - Advate 應該在配製後的 3 小時內於室溫下使用。
 - 使用本品必須用塑膠針筒，因為本品中的蛋白質傾向於黏著於玻璃針筒表面。
1. 採用無菌技術。
 2. 將藍色蓋子從 Baxject II 上移開，將注射針筒連接至 Baxject II(圖 E)，不可注入空氣。

3. 翻轉裝置(濃縮液瓶現在位於上方)，藉著慢慢將活塞後拉抽取濃縮液至注射針筒內。(圖 F)
4. 分開注射針筒；連接上合適的注射針後，依大量輸注法指示進行靜脈注射。若患者需要接受 1 瓶以上的 Advate，可將數瓶內的 Advate 抽取至同一針筒內。需注意的是每一個 Baxject II 僅供搭配一份 Advate 和注射用水使用，因此第二份 Advate 和注射用水需使用第二個 Baxject II。
5. 一個劑量的 Advate 應該在 5 分鐘內輸注完成(最高輸注率 10mL/min)。脈搏速率在注射 Advate 前及輸注中都需確認,若脈搏率明顯的增加,降低輸注率或暫停輸注一般來說都會讓症狀立即消除。

圖 A

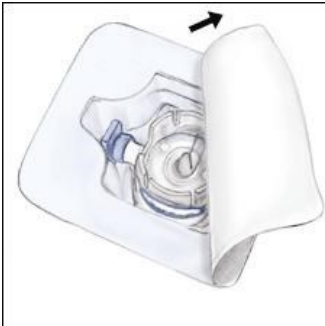


圖 B



圖 C



圖 D



圖 E

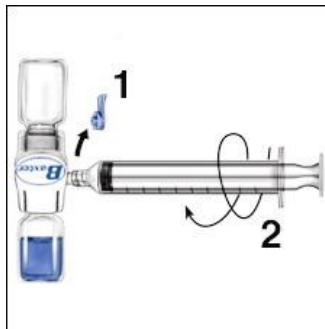
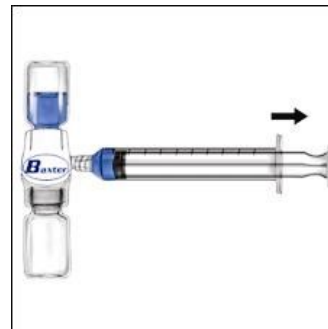


圖 F



3 劑型與含量

ADVATE 搭配 5 mL USP 等級輸注用無菌水，產品為單次使用玻璃瓶包裝之凍晶粉末，標稱含量 250、500、1000 國際單位 (IU)。

配製時請使用套組內付之 USP 級輸注用無菌水 (sWFI)。

ADVATE 之標示含量為每瓶中的基因重組抗血友病因子 (rAHF) 活性，單位為國際單位。效價測定方式採用第八凝血因子濃縮劑標準，此標準參考世界衛生組織

(WHO) 的第八凝血因子濃縮劑國際標準，採用適當方式測量，可確保結果精確度。

4 禁忌症:

已知對小鼠或倉鼠蛋白，或本品中其他成份產生過敏性反應。

5 警語和一般注意事項

5.1 過敏性與過敏反應

使用 ADVATE 可能發生且曾有過敏反應的報告，包含全身性過敏 (anaphylaxis) 反應。表現症狀為暈眩、感覺異常、皮疹、潮紅、臉部腫脹、蕁麻疹、呼吸困難、搔癢。

ADVATE 包含微量小鼠免疫球蛋白 G (MuIgG) (每 1 IU ADVATE 不超過 0.1 ng) 及倉鼠蛋白 (每 1 IU ADVATE 不超過 1.5 ng)。接受此藥品治療的患者，可能會對這些非人哺乳類的蛋白過敏。

若發生過敏症狀，請停用 ADVATE 並施用適當緊急治療。

5.2 中和抗體

使用 AHF 產品的患者，應進行適當的臨床觀察及實驗室檢驗，審慎監測是否出現第八凝血因子抑制子 (inhibitors)。施用 ADVATE 後出現抑制子的報告，主要來自不曾接受過治療的患者 (previously untreated patients, PUP) 及曾接受過少量治療的患者 (minimally treated patients, MTP)。若血漿第八凝血因子活性濃度不如預期，或預期劑量未能控制出血，應測量第八凝血因子抑制子濃度。[參見警語與注意事項 (5.3)]

5.3 實驗室檢驗監測

對 ADVATE 之臨床反應可能因人而異。若建議劑量未能控制出血，應測定第八凝血因子血漿濃度，並施用充足劑量之 ADVATE，以達到令人滿意之臨床反應。若患者血漿第八凝血因子濃度增加情況不如預期，或給予預期劑量後未能控制出血，代表可能出現抑制子 (中和抗體)，應進行下述檢驗：

- 進行單階段凝血分析，監測血漿第八凝血因子活性濃度，確定可達到並維持臨床所需的第八凝血因子濃度。[參見劑量及用法 (2)]

- 進行 Bethesda 分析，判定是否出現第八凝血因子抑制子。若血漿第八凝血因子活性濃度不如預期，或預期劑量之 ADVATE 未能控制出血，使用 Bethesda 單位 (BU) 測定抑制子效價。
 - 若抗體效價低於每毫升 10 BU，注射額外量的抗血友病因子製劑將會中和抗體，且達到適當的凝血反應。
 - 若抗體效價高於每毫升 10 BU，注射額外量的抗血友病因子製劑可能無法達到止血效果，且在注射 ADVATE 之後抗體效價可能會因對第八凝血因子的免疫記憶反應而升高。這類病人的治療或預防出血則需要使用其他治療方式或藥劑。

6. 不良反應

ADVATE 之嚴重不良藥物反應 (ADR) 為過敏反應，以及出現高效價抑制子，以致需要第八凝血因子以外的其他治療。

臨床試驗中最常見之 ADR (發生率 $\geq 10\%$ 受試者) 為發熱、頭痛、咳嗽、鼻咽炎、嘔吐、關節痛、四肢傷害。

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗在多種條件下進行，一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物之臨床試驗直接比較，且可能無法反應臨床診療時的發生率。

ADVATE 針對嚴重至中度嚴重 A 型血友病患者 (第八凝血因子 \leq 正常值的 2%) 進行的試驗包括：五項已完成的試驗，對象為曾接受過治療的患者 (PTP)；一項進行中的試驗，對象為不曾治療過的患者 (PUP)。截至 2006 年 3 月為止，總計 234 名受試者接受過 ADVATE 治療。ADVATE 之總接觸劑量為 44,926 次輸注。每位受試者參加試驗之中位天數為 370.5 天 (範圍：1 至 1,256 天)，而每位受試者接受輸注之中位天數為 128.0 天 (範圍：1 至 598 天)。³

發生率 $\geq 5\%$ 之不良反應 (ADR) 摘要 (定義為輸注後 24 小時內發生之不良事件，或試驗期間任何相關成因造成之事件) 列於表 3。

沒有任何受試者因為 ADR 退出試驗。所有臨床試驗中，沒有任何受試者死亡。

表 3
234 名接受治療的受試者中，發生率 ≥ 5% 之不良反應 (ADR) 摘要^b

MedDRA System 器官分類	MedDRA 偏好用詞	ADR 次數	受試者 人數	受試者 百分比
一般病症與注射部位	發燒	78	50	21
神經系統疾病	頭痛	104	49	21
呼吸道、胸部與縱隔膜疾病	咳嗽	75	44	19
感染與寄生蟲侵擾	咽鼻炎	61	40	17
腸胃疾病	嘔吐	35	27	12
骨骼肌與結締組織疾病	關節痛	44	27	12
外傷、中毒及手術併發症	肢體傷害	55	24	10
感染與寄生蟲侵擾	上呼吸道感染	24	20	9
呼吸道、胸部與縱隔膜疾病	咽喉痛	23	20	9
呼吸道、胸部與縱隔膜疾病	鼻塞	24	19	8
腸胃疾病	腹瀉	24	18	8
腸胃疾病	噁心	21	17	8
一般病症與注射部位	疼痛	19	17	8
皮膚與皮下組織疾病	皮疹	16	13	6
感染與寄生蟲侵擾	耳朵感染	16	12	5
外傷、中毒及手術併發症	治療程序造成的疼痛	16	12	5
呼吸道、胸部與縱隔膜疾病	流鼻水	15	12	5

^a ADR 定義為 (a) 輸注試驗藥物後 24 小時內發生之所有不良事件，或 (b) 判定與試驗藥物相關或可能相關之所有不良事件，或 (c) 經試驗主持人或試驗委託者判定，缺乏成因或成因不明之不良事件。

^b 截至 2006 年 3 月 27 日為止，ADVATE 的臨床試驗計畫包含 5 項已完成之 PTP 試驗，及 1 項進行中 PUP 試驗，總計納入 234 名受試者接受治療。

^c 使用 MedDRA 第 8.1 版。

免疫原性

兒童 PTP (< 6 歲，且接受過 > 50 次第八凝血因子輸注) 與 PTP (≥10 歲，且接受過 >150 次第八凝血因子輸注) 臨床試驗中，評估使用 ADVATE 後出現第八凝血因子抑制子的情況。接受過至少 10 天輸注，或參加試驗至少 120 天的 198 名受試者中，有 1 名成人在輸注 26 天後，出現低效價抑制子 (Bethesda 分析結果為 2.0 [BU])。8 週後無法測得抑制子，且輸注另一種已上市之基因工程合成之第八凝血因子濃縮劑，1 小時及 3 小時後體內回復情況正常。由於發生此次單一事件，因此 PTP 中之第八凝血因子抑制子的發生率為 0.51% (95% CI 為 0.03，且發生任何第八

凝血因子抑制子的風險為 2.91%)。^{3,4} 接受過治療的 53 名兒童 PTP 皆未測出第八凝血因子抑制子。

受試者未曾接受過治療 (定義為收案時接受過最多 3 次第八凝血因子輸注) 的臨床試驗中, ADVATE 組的 25 名受試者有 5 名 (20%) 出現第八凝血因子抑制子,³ 其中 4 人為高效價 (> 5 BU), 1 人為低效價。開始測得抑制子的時間中位數出現在接觸試驗藥物 11 天後 (範圍介於輸注 7 至 13 天)。

同時也測量是否對異種(heterologous)蛋白產生抗體, 以評估免疫原性。182 名接受過治療的受試者, 接受抗中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞蛋白抗體評估。其中 3 人的抗體有隨時間增加之趨勢, 4 人有反覆而暫時性的抗體濃度升高。有 182 名接受過治療的受試者, 接受 muIgG 蛋白抗體評估。其中 10 人的抗 muIgG 抗體效價有隨時間增加的趨勢, 2 人有反覆而暫時性的抗體濃度升高。有 4 名抗體升高的受試者發生獨立之蕁麻疹、搔癢、出疹、及嗜酸性白血球數量略微升高事件。這些受試者均重複多次輸注試驗藥物, 但事件並未復發, 且未確立抗體結果與這些臨床事件之間的因果關係。

接受治療並評估抗人類類血友病因子 (von Willebrand Factor, VWF) 抗體的 181 名受試者中, 沒有人出現實驗室血清反應陽性結果。

6.2 上市後經驗

ADVATE 核准上市後曾發生以下不良反應。由於使用族群總人數不確定, 且結果來自主動通報, 因此無法估計確切發生率, 或與接觸藥物之間的因果關係。

接受過 ADVATE 治療的患者中, 曾發生包含過敏性反應在內的嚴重全身性過敏反應, 及形成第八凝血因子抑制子 (主要發生在 PUP 之中)。表 4 以 MedDRA 偏好用詞分類上市後常見的不良反應。

表 4
上市後經驗

器官系統 [MedDRA 主要器官系統分類 (SOC)]	偏好用詞
免疫系統疾病	全身性過敏性反應 ^a 過敏 ^a
血液與淋巴系統疾病	第八凝血因子抑制
一般疾病與施用部位病症	注射部位反應 發冷 疲倦 / 不適

胸腔不適 / 疼痛 治療效果不如預期

^a 反應表徵包括暈眩、感覺異常、皮疹、潮紅、臉部腫脹、蕁麻疹或搔癢。

7. 藥物交互作用

ADVATE 未有已知藥物交互作用通報。並未進行藥物交互作用試驗。

8. 用於特定患者族群

8.1 妊娠

C級。尚未有ADVATE有關的動物生殖研究，目前並不明白ADVATE用於孕婦時是否會傷害胎兒，或影響生殖能力。故唯有在確實需要的情形下，才可給予孕婦本劑。

8.2 分娩

目前尚未進行過適當且對照良好的人體試驗以評估分娩時使用 ADVATE 之療效。必須在臨床上有需要時才可處方 ADVATE。

8.3 哺乳母親

目前尚不清楚本藥是否會分泌進入乳汁。由於許多藥物會分泌進入乳汁，ADVATE 用於哺乳中的婦女時應特別審慎。必須在臨床上有需要時才可處方 ADVATE。

8.4 兒童使用

相較於成人，兒童之第八凝血因子廓清率 (依據每公斤體重計算) 較高，因此第八凝血因子之半衰期與恢復值較低。此差異可能來自身體組成不同，因此施用或監測兒童族群之第八凝血因子濃度時，應將此點納入考量。⁵ 由於已證實兒童族群之廓清率 (依據每公斤體重計算) 較高，此族群劑量可能需要依據體重調整，施用較高劑量或增加施用頻率。[參見臨床藥理學 (12.3)] 在 ADVATE 例行預防治療臨床試驗中，遵循試驗計畫書分析納入 3 名年齡 7 至 <12 歲兒童，及 4 名年齡 12 至 <16 歲青少年。對兒童、青少年及成人進行比較，相較於需要時用藥的治療，使用任何預防治療方法，每年每位受試者年度出血發生率之降幅均類似。[參見臨床試驗 (14.4)]

8.5 老年患者使用

ADVATE 之臨床試驗納入的 65 歲以上受試者人數不足，因此無法判定治療反應是否與年輕受試者不同。應依老年患者個別情況挑選劑量。

10. 用藥過量

目前尚未有過 ADVATE 用藥過量的症狀報告。

11. 簡介:

ADVATE [Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method] “艾非特” [抗血友病因子(基因工程), 血漿/白蛋白無添加製法] 係經由基因工程中國倉鼠卵巢細胞合成, 含有2,332個胺基酸之純化醣蛋白。培養時CHO 細胞分泌基因工程合成之抗血友病因子(recombinant antihemophilic factor; rAHF)於細胞培養液中, 此rAHF經由一系列之色層分析管柱純化自培養液所得。純化過程包含一使用含有抗第八凝血因子單株抗體之免疫親合力色層分析步驟, 用以分離培養液中之rAHF。用於製造 ADVATE的細胞培養與純化過程都沒有添加任何人類或動物來源的添加物, 生產過程包含了一道專門病毒去活化溶劑清潔劑處理步驟, 用CHO細胞合成的 rAHF與人體抗血友病因子[AHF (Human)]具有相同的生物活性, 在結構上該基因合成的蛋白亦與人類抗血友病因子擁有相似的不同重鏈、輕鏈結合。本劑是一滅菌、去熱原、白色至黃白色粉末之靜脈注射配方製劑。使用隨附之USP 級輸注用無菌水配製時, 配製完成溶液中含有以下安定劑與賦形劑:

表 5
配製後安定劑與賦形劑之大略濃度

安定劑與賦形劑	5 mL 配製液 (250、500、1000 IU) 配製完成量
三羥甲基胺基甲烷	10 mM
氯化鈣	1.7 mM
甘露醇	3.2% (重量 / 容積比)
氯化鈉	90mM
α, α -海藻糖	0.8% (重量 / 容積比)
組胺酸	10 mM
穀胱甘肽 (還原態)	0.08 mg/mL
聚山梨酸 80	0.01% (重量 / 容積比)

單一劑量瓶裝, 每瓶分別含有250、500或1000國際單位(IU)包裝。產品含有下列穩定劑及賦形劑: mannitol、trehalose、sodium chloride、histidine、Tris、calcium chloride、polysorbate-80以及glutathione。Von Willebrand Factor (vWF)在細胞培養時與第八因子一同表現, 以幫助穩定培養中的第八因子, 最終成品含量每IU rAHF不超過2 ng vWF, 對於von Willebrand's疾病病人並無臨床上的療效。本劑不含防腐劑。

本劑每瓶均以 IU 標示其 rAHF 活性, 其生物活性是採用參照世界衛生組織 (WHO) Factor VIII 濃縮液國際標準品, 以體外實驗測定。依據 WHO 定義之人類第八凝血

因子標準，每一國際單位約相當於 1 毫升新採集人類血漿的第八凝血因子活性。其特異活性為每毫克蛋白 4000 至 10000 IU。

12. 臨床藥理學:

12.1 作用機轉

ADVATE 可暫時取代有效維持血液穩定所需之第八凝血因子。

12.2 藥物效力學

血友病患者之部份凝血酶原時間 (aPTT) 會延長。aPTT 測定是傳統的第八凝血因子生體活性生物體外測定方式。ADVATE 治療可在有效給藥期間內讓 aPTT 恢復正常。

12.3 藥物動力學

56位無出血情況的受試者，以奧地利Orth生產的ADVATE(試驗組)與Recombinate(基因工程抗血友病因子)(對照組)進行一項隨機交叉藥物動力學研究，在，受試者以靜脈輸注方式輸注其中一種藥劑(50±5 IU/kg體重)，兩次輸注期間會間隔72小時到4星期。藥物動力學參數是由給藥後48小時採集之血液檢體中的第八凝血因子活性而計算出來。

各組之成人的藥物動力學參數(遵循計劃書分析)呈現於表 6。

表 6
ADVATE 及 RECOMBINATE 之藥動學參數

(遵循計劃書分析，受試者為 16 歲以上之成人)

參數	RECOMBINATE (n=20) ^a	ADVATE (n=20) ^a
	平均值±標準偏差	平均值±標準偏差
AUC _{0-48h} (IU·hrs/dL) ^b	1638 ± 357	1644 ± 338
In vivo recovery (IU/dL/IU/kg) ^c	2.74 ± 0.56	2.57 ± 0.53
Half-life (hrs)	11.16 ± 2.50	12.03 ± 4.15
C _{max} (IU/dL)	136 ± 29	128 ± 28
MRT (小時)	14.68 ± 3.82	15.81 ± 5.91
V _{ss} (dL/kg)	0.43 ± 0.10	0.44 ± 0.10
CL (dL/hrs/kg)	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01

^a 臨床試驗收錄 56 名受試者。遵循試驗計畫書分析包含 30 名患者 (20 名成人與 10 名兒童)。表格僅包含適用於成人之藥物動力學 (PK) 參數。

^b 血漿中第八凝血因子濃度 × 從 0 到 48 小時輸注點時間曲線之下的面積

^c 計算(C_{max} - 第八凝血因子基準)除以劑量 IU/kg,其中 C_{max} 為輸注後最高的第八凝血因子測定值

平均AUC₀₋₄₈小時及體內恢復值的試驗品與對照品的比值，90%的信賴區間介於0.80到1.25。除此，也比較了62位受試者治療當時及75天後的體內恢復值，分析結果顯示注射前與注射後75天體內恢復值沒有明顯差異。

參見臨床試驗結果中，長時間使用 ADVATE 對藥物動力學性質之作用的討論。[參見臨床試驗(14.2)]

在一項包含 58 名受試者共 65 次手術的手術前後處置試驗分析中，所有個案接受 29 至 104 IU/kg 之單次速效劑量後，第八凝血因子濃度均達到或超出目標。

16 歲以下的受試者共有 51 人 (遵循試驗計畫書分析)，其中包含 0 名新生兒、3 名嬰兒、21 名兒童、27 名青少年，以期中藥物動力學資料計算出藥物動力學參數，如表 7 所示。嬰兒、兒童、年齡較大兒童、青少年之 ADVATE 廓清率，較成人 (0.031 dL/hr/kg) 分別高出 26%、23%、42%、23%。嬰兒、兒童、年齡較大兒童、青少年之 ADVATE 半衰期，較成人 (12.08 小時) 分別低 27%、15%、10%、3%。目前還不清楚這些差異是否具臨床顯著性。

表 7
依據年齡層區分之 ADVATE 藥物動力學參數 (平均 ± 標準差)
(N=51；意圖治療分析)

參數	嬰兒 (N = 3) (1 月齡至 <2 歲)	兒童 (N = 8) (2 歲至 <5 歲)	年齡較大兒童 (N = 13) (5 歲至 <12 歲)	青少年 (N = 27) (12 歲至 <16 歲)
AUC (IU hr/dL)	1385 ± 476	1545 ± 616	1282 ± 509	1447 ± 528
C _{max} (IU/dL)	98.0 ± 10.5	104.6 ± 34.5	111.8 ± 25.7	113.3 ± 21.7
MRT (hrs)	11.6 ± 3.0	12.8 ± 2.3	13.1 ± 3.5	15.0 ± 5.6
CL (dL/hr/kg)	0.039 ± 0.015	0.038 ± 0.016	0.044 ± 0.012	0.038 ± 0.012
Half-life (hrs)	8.86 ± 1.78	10.27 ± 1.94	10.89 ± 1.60	11.70 ± 3.72
V _{ss} (dL/kg) ^a	0.43 ± 0.08	0.46 ± 0.12	0.54 ± 0.07	0.53 ± 0.08
Recovery ^b IU/dL/IU/kg	1.96 ± 0.21	2.05 ± 0.62	2.21 ± 0.44	2.26 ± 0.42

^a 穩定態分佈體積

^b C_{max} 時之回復增加的計算方式為 (C_{max} - 基準點第八凝血因子) 除以 IU/kg 為單位之劑量，其中 C_{max} 為輸注後 FVIII 最大測量值。

13. 非臨床毒理學

實驗動物 (小鼠、大鼠、兔子、狗) 使用高出臨床建議劑量數倍 (以體重換算) 之單次劑量 ADVATE，並未產生任何急性或毒性作用。不曾進行過 ADVATE 多次給藥試驗，但相關產品 RECOMBINATE 曾進行過此類試驗，且配方中的緩衝液與 ADVATE 相同。

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

ADVATE 之活性成份並未進行過致突變性或致癌性的試驗。生產 ADVATE 所用的 CHO 細胞株，來自 RECOMBINATE [抗血友病因子 (基因工程)] 生合成所用之細胞株。已證實 ADVATE 之生化及物理化學性質，與其非臨床生物體內藥理學，均與 RECOMBINATE 相當。

RECOMBINATE 已進行過遠高於血漿濃度之生物體外致突變性試驗，以及以最高劑量達臨床預期最大劑量十倍之生物體內致突變性試驗。在此濃度下，並未造成回復突變、染色體異常，或骨髓多染性紅血球之微核形成增加。RECOMBINATE 尚未進行過評估致癌性的動物試驗。

14. 臨床試驗

14.1 原始安全性與療效試驗

原始之安全性與療效試驗結果來自 111 名受試者，評估 ADVATE 之藥物動力學 (雙盲、隨機分配、交叉)、安全性、免疫原性、及止血療效 (開放標記)。此試驗包含美國與歐洲曾接受過治療 (PTP，治療天數 ≥ 150 天) 的 103 名白種人、7 名黑人，及 1 名亞洲人，受試者診斷患有中度至重度 A 型血友病 (FVIII 濃度 \leq 正常值 2%)，年齡 ≥ 10 歲 (20 人為 10 至 <13 歲，22 人為 13 至 <16 歲，69 人為 16 歲以上)。如受試者曾發生或目前可測得 FVIII 抑制子、肝門靜脈高血壓 (INR >1.4)、患有脾臟腫大、蜘蛛形血管瘤、曾發生食道出血或食道靜脈曲張、對 RECOMBINATE rAHF 過敏、或預計接受免疫調節藥物，則不得參加本試驗。受試者自行施打 ADVATE 進行例行預防治療，並治療出血事件。整體療效由受試者 (居家治療者) 或試驗中心主持人 (有醫療人員監測下之治療者) 以極好、好、尚可、或無效區分評估，評估每一個新的出血治療使用 Orth 廠生產的 ADVATE 達到的凝血效果。總計 510 次出血狀況中，每位受試者平均有 6.1 ± 8.2 次出血。總計 510 次出血狀況中，以 ADVATE 治療者，439 次 (86%) 的治療反應為極好或好，61 次 (12%) 為尚可，1 次 (0.2%) 為沒有反應，9 次 (2%) 治療反應為未知。411 次 (81%) 之出血狀況中僅用單一輸注即可控制，62 次 (12%) 需要兩次輸注，15 次 (3%) 需要 3 次輸注，22 次 (4%) 需要 4 次以上的輸注才可得到滿意的解決。總計 162 次 (32%) 新出血屬自發性，228 次 (45%) 為先前外傷造成，120 次 (24%) 則未知原因。

對 107 位受試者估算在試驗指定的 75 天暴露天(exposure day)使用預防治療療程(\geq 25 IU/kg 體重,每星期 3-4 次)期間之新出血頻率 (n=274 新出血), 其比例呈現於表 8。

表 8
預防治療期間出血頻率

出血原因	平均(\pm 標準差)新出血次數/人/月
自發性	0.34 \pm 0.49
外傷後出血	0.39 \pm 0.46
未知原因	0.33 \pm 0.34
整體	0.52 \pm 0.71

a 原因不確定

在一項針對曾接受過治療之受試者進行的多機構合作試驗中，於治療開始時評估 ADVATE 之藥物動力學性質，並於治療結束時，對完成至少 75 天 ADVATE 治療之受試者子群組 (N=13)，再度評估其藥物動力學。在一項手術試驗的期中分析中，評估受試者手術前後之第八凝血因子輸注後濃度及廓清率。在一項針對曾接受過治療之 < 6 歲兒童受試者試驗的期中分析中，研究 ADVATE 之藥物動力學。[參見兒童使用 (8.4) 及臨床藥理學 (12)]

14.2 延伸試驗

額外 (開放性) 安全性及療效資料，係來自於樞紐性試驗後繼續接受治療之 82 名受試者。延伸試驗的療效期中分析，納入採行例行預防治療，自行施打 Nechatel 瑞士廠製造之 ADVATE，且至少接受 50 天 ADVATE 治療之 27 名受試者。以 ADVATE 治療新出血事件，依據達成之止血品質評估治療結果，評定為極好、好、尚可、或無效。接受 ADVATE 治療的 27 名受試者中，總計有 13 名發生共 51 件新出血事件。依據病因區分，53% 的出血事件由創傷造成，27% 為自發性；其他 20% 之病因不明。大多數 (63%) 新出血事件之 ADVATE 治療反應，被評定為極好或好。86% 的出血事件在輸注 1 次後即緩解，而其他 6% 在第二次輸注後緩解。

比較 62 名受試者，治療開始時及治療 75 天後的體內回復情形。治療開始時的體內回復及治療 75 天以上之體內回復，並無顯著差異。

14.3 手術前後處置試驗

原始手術前後處置試驗之試驗設計、重要納入及排除條件、治療、受試者人數及年齡範圍，請參見表 9。

表 9
ADVATE 手術前後處置試驗之試驗設計、重要納入及排除條件、治療、受試者人數及年齡範圍⁶

治療	受試者人數	年齡範圍，種族
手術前後處置 1. 手術前 牙科速效劑量(loading dose)：60-100%FVIII 正常值； 重大 / 輕微手術速效劑量(loading dose)：80-120%FVIII 正常值； 2. 手術期間與手術後 *BI：依據臨床狀況決定； *CI：>12 歲受試者起始速率：4 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ；5-12 歲受試者起始速率：5 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ；之後由試驗主持人自行決定 3. 居家補充療法 由試驗主持人處方，重大骨科手術最長 6 週，其他所有治療最長 2 週	期中： 10 項手術： 重大：6 輕微：4 骨科：5 牙科：0 期末：59 65 項手術： 重大：22 輕微：35 骨科：40 牙科：8 7 至 <13 歲 (n=3) 13 至 <16 歲 (n=8) 16 歲以上 (n=48)	期中： 14-64 歲 白種人：9 黑人：1 期末： 7-65 歲 白種人：55 黑人：3 亞洲人：1

*“BI” 為 intermittent bolus infusion，“CI” 為連續輸注

25 位計畫於手術中使用 ADVATE 治療受試者中的 10 位，進行了開刀期間出血的凝血效果之期中分析，使用 ADVATE 期間，該 10 位受試者共經歷 10 項手術處置，8 位採用間歇性大量輸注，2 位採用合併連續輸注與間歇性大量輸注。10 位中有 9 位完成試驗，6 個手術為大手術，4 個屬小手術。6 個大手術中，5 個為血友病引起骨科併發症。每個手術簡述與研究期間、藥物使用結果，呈現在表 10。

表 10

手術種類、研究期間及使用藥品

手術類型	研究天數	ADVATE 注射天數	ADVATE 使用累積劑量(IU)
全股關節置換術	16	15	61,600
膝關節置換術	22	18	76,060
膝關節固定術	24	22	66,080
左尺骨神經轉位手術	5	3	14,560
Mediport 人工血管植入	28	8 ^a	46,893
牙科手術	18	6	16,599
左肘關節滑膜切除術	43	32	102,180
拔牙	2	2	10,350
右膝關節腔鏡手術、滑車軟骨造型術及滑膜切除術	13	10 ^a	32,334
拔智齒	14	5	15,357

^a ADVATE 在手術後前 48 小時使用連續輸注,接著研究後面時間才以大劑量注射。

10 位受試者中，分別由外科醫師或研究主持人，以極好、好、尚可、或無效等評分，評估開刀期間與之後的凝血效果。同樣的評估方式亦用來評估在一位受試者在開刀處放置手術引流管的出血控制。使用 ADVATE 治療之凝血達成效果，全被評為極好或好的結果。

14.4 例行預防試驗

一項多機構合作、開放性、前瞻性、隨機分配、有對照組之上市後臨床試驗，使用 2 種包含 ADVATE 的預防治療方式，與需要時進行治療的方式進行療效比較，以遵循試驗計畫書組中，53 名患有嚴重至中度嚴重 A 型血友病 (FVIII 濃度 ≤ 2 IU/dL) 的 PTP 患者進行分析。受試者在前 6 個月於需要時進行治療，接著隨機分配接受 12 個月的標準預防治療 (每 48 小時 20-40 IU/kg)，或 PK 導向預防治療 (每 72 小時 20-80 IU/kg)。所有受試者進入試驗時，均有每年至少發生 8 次關節出血的病史。遵循試驗計畫書組的每名受試者，預防治療輸注次數皆為超過處方量的 90%；試驗中，沒有任何受試者使用的預防治療輸注超出處方量 110% 的上限。

需要時治療期間之出血年發生率中位數為，每年每名受試者出血 44 次，而兩個預防治療組均為每年每名受試者出血 1 次，具有統計顯著差異 ($p < 0.0001$)。53 名受試

者中，有 22 名 (42%) 在一年預防治療期間均未發生出血事件。雖然兩種預防治療方法的出血頻率無統計上顯著的差異，但試驗之檢定力不足以證明兩個預防治療組之出血發生率相當。

PK 導向預防治療組之體重調整劑量公式如下，計算時考量受試者之回復增幅 (incremental recovery) 及半衰期數值，以達到 72 小時給藥間隔內之低谷(trough)濃度 ≥ 1 IU/dL：

$$D_i = (2)^{72/t_i} / r_i \text{。 (i 為受試者)}$$

D = 72 小時後，可達成低谷濃度 ≥ 1 IU/dL 的目標 FVIII 劑量 (IU/kg)

r = 分析受試者 PK 參數求出之 FVIII 回復增幅 (IU/dL / IU/kg)

t = 分析受試者 PK 參數求出之 FVIII 半衰期 (小時)

表 11
預防治療之出血年發生率 (與需要時使用比較)

臨床參數	依症狀需要治療 (n=53)	標準預防治療 (n=30)	PK 參數導向之預防治療 (n=23)	標準或 PK 參數導向之預防治療 (n=53)
出血年發生率 (ABR) 中位數 (IQR) ¹	44.0 (20.8)	1.0 (2.1)	1.0 (4.1)	1.0 (4.1)
關節 ABR 中位數 (IQR) ¹	38.7 (24.8)	0.5 (2.0)	1.0 (4.1)	1.0 (2.1)
非關節 ABR ¹ 中位數 (IQR) ¹	4.0 (11.9)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
自發性 ABR 中位數 (IQR) ¹	32.0 (26.8)	0.0 (1.9)	0.0 (2.0)	0.0 (1.9)
創傷性 ABR 中位數 (IQR) ¹	11.5 (17.2)	0.0 (1.0)	1.0 (1.0)	0.0 (1.0)

¹ 四分位差 (IQR) 定義為第 75 百分位 (第三四分位) 及第 25 百分位 (第一四分位) 之差值。

需要時用藥及標準或 PK 導向之預防治療期間，依據年齡分類之出血年發生率列於表 12。

表 12
 依據年齡分類，以及所有預防治療相較於需要時治療之出血年發生率
 (遵循試驗計畫書組)

年齡分類	所有預防治療					需要時治療				
	N	最小值	中位數	最大值	未發生出血之受試者百分比	N	最小值	中位數	最大值	未發生出血之受試者百分比
兒童 (≥7 歲至 <12 歲)	3	0.0	5.2	8.7	33%	3	38.6	44.0	120.5	所有受試者在需要時治療期間均有出血
青少年 (≥12 歲至 <16 歲)	4	0.0	5.0	10.0	25%	4	37.9	58.0	81.4	
成人 (≥16 歲以上)	46	0.0	1.0	17.4	43%	46	22.7	44.7	117.8	
所有受試者	53	0.0	1.0	17.4	42%	53	22.7	44.0	120.5	

試驗之次要評估指標為簡式健康狀況量表 (SF-36v1) 之所有面向。SF-36v1 是經過驗證的可靠健康相關生活品質測指標，包含 8 個面向及 2 項總分 (表 13)。

表 13
 需要時治療結束時，及預防治療方法結束時，SF-36v1 健康面向分數之間的平均變化^a

SF-36v1 健康面向	平均變化量	95% 信賴區間
身體生理功能 (PF)	0.89	(-1.02, 2.81)
因生理功能角色受限 (RP)	3.56	(0.32, 6.79)
身體疼痛 (BP)	4.13	(1.63, 6.62)
一般健康 (GH)	1.36	(-0.72, 3.45)
活力 (VT)	0.21	(-2.22, 2.63)
社會功能 (SF)	1.72	(-0.57, 4.00)
因情緒角色受限 (RE)	-1.29	(-3.78, 1.19)
心理健康 (MH)	-0.20	(-2.89, 2.49)
生理部份分數	3.56	(1.56, 5.56)
心理部份分數	-1.22	(-3.66, 1.23)

^a 變化量為正值表示獲得改善。

16. 供應型態/儲存方式及處理方式

16.1 供應型態

每一瓶單一劑量的 Advate 以下列不同濃度的包裝型態供應：

標稱含量	第八凝血因子 效價範圍
250 IU	每瓶 200-400 IU
500 IU	每瓶 401-800 IU
1000 IU	每瓶 801-1200 IU

每個 ADVATE 紙箱及藥瓶，均標示以國際單位表示之實際第八凝血因子活性。

16.2 儲存方式及處理方式

ADVATE 包裝內含 5 mL USP 級輸注用無菌水、一組 BAXJECT II 無針輸液裝置、輸注器、無菌拋棄式針筒、酒精棉片、一份完整處方說明書。

Advate 必須冷藏於 2-8°C (冰箱內)。Advate 也可在未超出有效期限內於室溫 (30°C 以下) 存放達 6 個月。應將由冷藏庫取出的時間登載於外盒上。請勿使用已過了標籤上標示之有效期限或外盒上標示 6 個月的藥品端視何者先到期。若已移存於室溫後不可再重存於冷藏庫。應避免冷凍以免對注射水瓶造成傷害。

製造廠：

Finish drugs and Bulk drugs:

Baxalta Manufacturing S.A.R.L.

Route De Pierre-A-Bot 111, 2000 Neuchatel, Switzerland

Diluent：

Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13, 31789 Hameln, Lower Saxony, Germany

Label & Batch Release：

Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

Boulevard Rene Branquart 80, Lessines, 7860, Belgium

藥商名稱：夏爾生技醫藥股份有限公司
藥商地址：台北市信義區信義路五段7號80樓之1