ADVATE [Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method]

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

ADVATE 250 IU Powder and Solvent for Injection

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

ADVATE 500 IU Powder and Solvent for Injection

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

ADVATE 1000 IU Powder and Solvent for Injection

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. 用量與用法

僅供配製後靜脈注射使用。

2.1 劑量

- 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，以及病人臨床狀況而定。進行重大手術或發生危及生命之出血事件時，補充治療(replacement therapy)必須特別審慎控制。
- ADVATE 內含基因工程第八凝血因子(recombinant factor VIII)，每瓶效價以國際單位(International Units，IU)標示於標籤。第八凝血因子血中或正常值的百分比以 IU/dL 表示，期望之體內最高濃度增加量可使用下列公式估算：

  IU/dL (或正常值的%) = [總劑量(IU)/體重(kg)] x 2 [IU/dL]/[IU/kg]

  或

  所需劑量(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)

範例(假設病人的第八凝血因子基礎濃度值<正常值的 1%)：

1. 一位 70 kg 的病人注射 1750 IU 的 ADVATE 後，輸注後第八凝血因子的最高濃度增加量可預期為 1750 IU x {[2 IU/dL]/[IU/kg]}/[70 kg] = 50 IU/dL (正常值的 50%)。
2. 一位體重 40 kg 的兒童欲達到 70%的最高濃度，適當的劑量將是 40 kg x 70 IU/dL/{[2 IU/dL]/[IU/kg]} = 1400 IU。

- 劑量與頻率應依據個別臨床反應決定。病人對 ADVATE 之藥物動力學(如半衰期、體內回復率)及臨床反應可能有個人差異。雖然上述公式可估計劑量，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分析。[參見 *警語與注意事項*(5.4)及 *臨床藥理學*(12.3)]

控制及預防出血事件

控制及預防出血事件的 ADVATE 劑量指引請參見表 1。目地為維持血中第八凝血因子活性濃度相等或高於血中濃度(以正常值的%或 IU/dL 表示)的治療概述於表 1。

表 1

控制及預防出血事件之劑量

出血事件類型	**所需第八凝血因子濃度(正常值的%或 IU/dL)**	**劑量 [a] (IU/kg)**	**給藥頻率 (小時)**	**治療持續時間 (天)**
輕度 早期關節出血、輕微肌肉出血或輕微口腔出血	20–40	10–20	12–24 (6 歲以下病人每 8 至 24 小時)	直到出血狀態解除 (預估 1 至 3 天)。
中度 中度肌肉出血、口腔出血、明確之關節出血及已知創傷	30–60	15–30	12–24 (6 歲以下病人每 8 至 24 小時)	直到出血狀態解除(預估 3 天以上)。

重度 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、咽喉後或腹膜後空腔或髂腰肌鞘出血、骨折、頭部創傷	60–100	30–50	8–24 (6 歲以下病人每 6 至 12 小時)	直到出血狀態解除。

[a] 劑量(IU/kg) = 期望之第八凝血因子增加幅度(IU/dL 或正常值的%) x 0.5 (每 IU/dL 之 IU/kg)

手術前中後(perioperative)之處置

手術前中後處置的 ADVATE 劑量指引請參見表 2。目地為控制及預防出血事件，以維持血中第八凝血因子活性濃度相等或高於血中濃度(以正常值的%或 IU/dL 表示)的治療概述於表 1。

表 2

手術前中後處置之劑量

手術程度	**所需第八凝血因子濃度(正常值的%或 IU/dL)**	**劑量 [a] (IU/kg)**	**給藥頻率 (小時)**	**治療持續時間 (天)**
輕度 包括拔牙	60–100	30–50	手術前 1 小時內單次注射。 12-24 (視控制出血之需要)	單次注射或重複直到出血狀態解除。 牙科手術時可考慮附屬療法。
重度 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)	40–60	手術前一次注射以達到活性 100%。 每 8-24 小時以維持第八凝血因子活性在期望的範圍內。 (6 歲以下病人每 6 至 24 小時)	直到傷口癒合。

[a] 劑量(IU/kg) = 期望之第八凝血因子增加幅度(IU/dL 或正常值的%) x 0.5 (每 IU/dL 之 IU/kg)

例行預防

- 每隔一天(每週 3 至 4 次)使用每公斤體重 20 至 40 國際單位之第八凝血因子劑量。
- 或者，每三天給藥一次，目標為維持第八凝血因子最低濃度≥1%。
- 劑量應依據病人臨床反應而做調整。

2.2 準備與配製

準備

ADVATE 應配製後經由靜脈(IV)注射。請病人遵循醫師提供之特別準備與注射程序。

配製、注射及處理注射器組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。

配製

務必在清潔的檯面上作業，進行下列程序前請清洗雙手：

1. 將 ADVATE (乾燥凝血因子濃縮劑)與無菌注射用水(稀釋液)放至室溫。
2. 取下凝血因子濃縮劑與稀釋液藥瓶的瓶蓋。
3. 使用消毒液清潔瓶塞，待乾後使用。將藥瓶放置於平坦表面上。
4. 撕開包裝蓋以打開 BAXJECT II 裝置包裝，不要碰觸包裝內側(圖 A)。請勿從包裝中取出裝置。
5. 倒轉包裝，筆直往下壓，讓裝置的透明塑膠尖刺完全插入並刺穿稀釋液藥瓶的瓶塞(圖 B)。
6. 抓住 BAXJECT II 包裝邊緣，將包裝拉離裝置(圖 C)。請勿卸下 Baxject II 裝置上的藍色帽蓋。請勿碰觸露出的白色塑膠尖刺。
7. 反轉整個裝置，讓稀釋液瓶位於上方。將白色塑膠尖刺垂直下壓，快速將白色塑膠尖刺完全插入 ADVATE 藥瓶塞(圖 D)。真空作用會將稀釋液抽入 ADVATE 藥瓶內。
8. 輕輕晃動直到 ADVATE 完全溶解。配製後請勿冷藏。

2.3 給藥

ADVATE 僅供配製後靜脈注射使用。

- 給藥前，只要溶液與容器狀況允許，請檢查藥品是否出現顆粒物質與變色。溶液應為澄清無色，若否，請勿使用並立即通知夏爾公司。
- 應於配製後 3 小時內使用回復室溫的 ADVATE，。
- 使用本品請搭配塑膠針筒，因為本品中的蛋白質容易黏著在玻璃針筒表面。

1. 採用無菌技術。
2. 請卸下 BAXJECT II 裝置上的藍色帽蓋。將注射針筒接到 BAXJECT II 裝置上(圖 E)。不得注入空氣。
3. 倒轉整個裝置(凝血因子濃縮劑藥瓶此時位於上方)。慢慢將活塞往後拉，將凝血因子濃縮劑抽取到注射針筒內(圖 F)。
4. 卸下注射針筒；接上合適的針頭後，依指示注射到靜脈內。如果一名病人將接受不只一瓶的 ADVATE，可將多瓶內容物抽取到相同注射針筒內。注意：每一個 BAXJECT II 裝置僅供單劑 ADVATE 和無菌注射用水使用，因此配製與抽取第二劑到注射針筒內需使用第二個 BAXJECT II 裝置。
5. 在≤5 分鐘內注射 ADVATE(最高輸注率為 10 mL/min)。ADVATE 注射前及注射中需確認脈搏速率。若脈搏速率明顯增加，通常降低輸注率或暫停注射可讓症狀消除。

圖 A

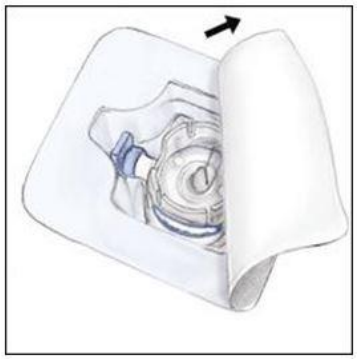


圖 B



圖 C



圖 D



圖 E

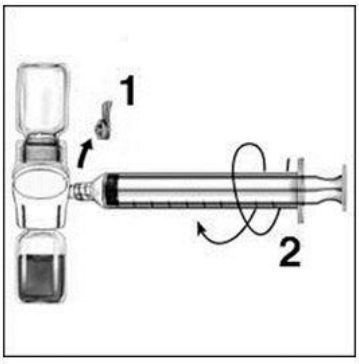
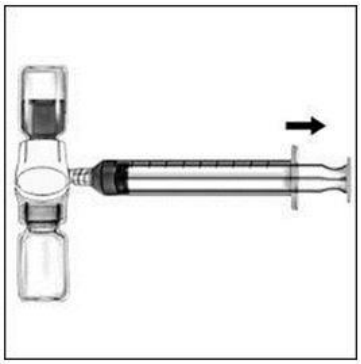


圖 F



3. 劑型與劑量

ADVATE 是冷凍乾燥粉末，裝於單次使用型藥瓶內，標示含量為250、500或1000國際單位(IU單位)。搭配5 mL的無菌注射用水。

每瓶 ADVATE 於廠內貼標，系統以 IU 表示基因重組抗血友病因子(rAHF)活性。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，並以適當方式評估，確保結果精確度。

4. 禁忌症

ADVATE 禁用於先前曾對小鼠或倉鼠蛋白，或本品中主成分或其他成份(甘露醇、海藻糖、氯化鈉、組胺酸、三羥甲基氨基甲烷、氯化鈣、聚山梨醇酯 80 及/或麩胱甘肽)產生危及生命過敏性反應的病人，包括全身型過敏反應。

5. 警語與注意事項

5.1 過敏反應

使用 ADVATE 已有通報發生過敏反應，包含全身型過敏反應(anaphylaxis)。表現症狀包括暈眩、感覺異常、皮疹、潮紅、臉部腫脹、蕁麻疹、呼吸困難、搔癢與嘔吐。

ADVATE 含每 1 IU ADVATE ≤0.1 ng 的微量小鼠免疫球蛋白 G (MuIgG)，及每 1 IU ADVATE ≤1.5 ng 的倉鼠蛋白。接受本品治療的病人可能會對這些非人哺乳類蛋白過敏。

如發生過敏症狀，請停用 ADVATE 並採取適當緊急治療。

5.2 中和抗體

已有通報在注射 ADVATE 後形成中和抗體(抑制因子 inhibitors)，主要來自先前未接受過治療的病人(previously untreated patients，PUPs)及先前接受過少量治療的病人(previously minimally treated patients，MTPs)。請進行適當的臨床觀察與實驗室檢驗，監測所有病人是否有第八凝血因子的抑制因子產生。如果血中第八凝血因子活性濃度不如預期，或者在預期劑量下仍無法讓出血獲得控制，請執行檢驗以測量第八凝血因子抑制因子濃度。[參見*警語與注意事項*(5.3)]

5.3 監測性實驗室檢驗

- 請以單步驟凝血分析法監測血中第八凝血因子活性濃度，以確保達到並維持足夠臨床所需的第八凝血因子濃度。[參見*用量與用法*(2.1)]

- 監測是否出現第八凝血因子的抑制因子。如果未達預期的第八凝血因子血中活性濃度，或者 ADVATE 在預期劑量下仍未能控制出血，應以 Bethesda 分析法檢測是否出現第八凝血因子的抑制子。請以 Bethesda Units (BU)來定量抑制因子效價。
    - 若抑制因子效價低於每毫升 10 BU，注射額外的抗血友病凝血因子濃縮劑量可能會中和抗體，且達到適當的凝血反應。
    - 若抑制因子效價高於每毫升 10 BU，注射額外的抗血友病凝血因子濃縮劑量可能無法達到止血效果。在輸注 ADVATE 後抑制因子效價可能會因對第八凝血因子的免疫記憶反應而升高。治療或預防這類病人的出血則需要使用其他治療方式或藥劑。

6. 不良反應

ADVATE 之嚴重不良反應為過敏反應，包括全身型過敏反應，以及出現高效價抑制因子，以致需要第八凝血因子以外的其他治療。

臨床試驗中觀察到的最常見不良反應(發生率高於 5%的受試者)為發熱、頭痛、咳嗽、鼻咽炎、關節痛、嘔吐、上呼吸道感染、四肢傷害、鼻塞與腹瀉。

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同條件下進行，因此在臨床試驗所觀察到的不良反應發生率，無法直接與其他藥物在臨床試驗中的發生率做比較，且可能無法反映實際觀察到的發生率。

ADVATE 已於 11 項先前接受過治療(PTPs)及 1 項先前未接受過治療(PUPs)的嚴重至中度嚴重 A 型血友病病人(第八凝血因子≤正常值的 2%)臨床試驗進行評估，共有 418 名病人至 2012 年 1 月止接受 ADVATE 治療，ADVATE 總接觸輸注為 63,188 次，每名受試者的參與時間中位數為 397 (最短到最長：2–1,620)天，且每名受試者的 ADVATE 接觸天數中位數為 97 天(最小到最長：1–709)天。

發生率>5%之不良反應摘要列於表 3。

沒有任何受試者因為不良反應退出臨床試驗。

表 3

418 名[b]受試者中發生率高於 5%之不良反應(ARs)[a]摘要

MedDRA[c]器官系統分類	MedDRA 常用術語	不良反應次數	受試者人數	受試者百分比
一般異常與注射部位狀況	發燒	110	66	16
神經系統異常	頭痛	114	56	13
呼吸道、胸部與縱隔膜異常	咳嗽	86	54	13
感染與寄生蟲侵擾	鼻咽炎	72	49	12
骨骼肌與結締組織異常	關節痛	49	32	8
胃腸消化系統異常	嘔吐	41	31	7
感染與寄生蟲侵擾	上呼吸道感染	35	29	7
外傷、中毒及手術併發症	肢體傷害	56	25	6
呼吸道、胸部與縱隔膜異常	鼻塞	32	25	6
胃腸消化系統異常	腹瀉	29	24	6
外傷、中毒及手術併發症	治療程序造成的疼痛	26	22	5
呼吸道、胸部與縱隔膜疾病	口咽疼痛	25	22	5
感染與寄生蟲侵擾	耳朵感染	30	21	5

[a]AR 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)被評估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認為缺乏成因或成因不明之不良事件。

[b]ADVATE 的臨床試驗計畫包含已完成之 11 項 PTP 及 1 項 PUP 試驗，總計 418 名受試者接受治療。

[c]使用 MedDRA 第 8.1 版。

免疫原性

使用 ADVATE 後產生第八凝血因子抑制因子已於兒童 PTP (<6 歲且第八凝血因子接觸天數≥50)與 PTPs (≥10 歲且第八凝血因子接觸天數≥150)臨床試驗中進行評估。接觸至少 10 天或參與試驗至少 120 天的 276 名 ADVATE 治療受試者中，有 1 名成人在接觸 26 天後，產生低效價抑制因子(Bethesda 分析法為 2 BU)，8 週後未測得抑制因子，且輸注另一已上市基因工程第八凝血因子濃縮劑 1 小時及 3 小時後體內回復率正常。由於此次事件，因此 PTPs 之第八凝血因子抑制因子發生率為 0.4%

(產生任何第八凝血因子抑制因子風險的 95% CI 為 0.01–2%)。接受治療的 53 名兒童 PTPs 皆未測出第八凝血因子抑制因子。

先前未接受治療的受試者(定義為收案時接觸最多 3 次第八凝血因子產品)臨床試驗中，55 名接受 ADVATE 治療的受試者有 16 名(29.1%)產生第八凝血因子抑制因子，其中 7 名為高效價(>5 BU)，9 名為低效價。測得抑制因子的時間中位數為接觸試驗藥物的 13 天(最短到最長：6–26 個接觸天)。

另外也以測量是否對異種蛋白(heterologous proteins)產生抗體，來評估免疫原性。在抗中國倉鼠卵巢(anti-Chinese hamster ovary，CHO)細胞蛋白抗體評估的 229 名接受治療受試者中，有 3 名抗體有隨時間增加之趨勢，10 名有反覆而暫時性的抗體濃度升高。在 muIgG 蛋白抗體評估的 229 名接受治療受試者中，有 10 名的抗 muIgG 抗體效價有隨時間增加的趨勢，2 名有反覆而暫時性的抗體濃度升高。4 名 CHO 細胞或 muIgG 蛋白抗體升高的受試者通報發生蕁麻疹、搔癢、皮疹及嗜酸性白血球數量略微升高之獨立事件。這些受試者均多次重複接觸試驗藥物，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。

抗人類 von Willebrand 氏凝血因子(VWF)抗體評估的 228 名接受治療受試者中，沒有人出現實驗室血清反應陽性結果。

能否測得抗體的產生高度仰賴分析法的靈敏度及特異度。此外，檢測中發現抗體(包含中性抗體)呈陽性，可能受到一些原因影響，如分析方法、檢體處理、檢體採集時機、合併用藥及潛在疾病。基於這些原因，ADVATE 在與其他產品比較抗體發生率時，可能會造成誤導。

6.2 上市後經驗

ADVATE 上市後曾發生以下不良反應。由於這些反應來自不確定使用族群總人數的主動通報，因此無法估計確切發生率，或建立與接觸藥物之間的因果關係。

表 4 以 MedDRA 常用術語表示最常見的上市後不良反應。

表 4

上市後經驗

器官系統[MedDRA 主要器官系統分類(SOC)]	常用術語
免疫系統異常	全身性過敏性反應 [a] 過敏
一般異常與注射部位狀況	注射部位反應 發冷 疲倦/不適

	胸腔不適/疼痛 治療效果降低

[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。

8. 用於特定族群

8.1 妊娠

風險概要

目前並無孕婦使用ADVATE的相關資料可提供與藥物有關聯的風險資訊。目前尚未對ADVATE進行動物生殖研究。請在臨床確實需要時，才處方ADVATE。

以美國一般大眾而言，臨床懷孕發生重大出生缺陷或流產的估算背景風險分別為2–4%與15–20%。

8.2 泌乳

風險概要

目前並無 ADVATE 是否存於人類乳汁、對哺育嬰兒產生的影響，或對泌乳之影響等資訊。請在臨床確實需要時，才處方 ADVATE。

應一併考量哺乳對發育與健康的益處、母親對 ADVATE 的臨床需要，以及 ADVATE 或潛在母體條件可能對哺育嬰兒造成任何可能的不良影響。

8.4 兒童使用

兒童的藥物動力學試驗顯示，相較於成人，兒童之第八凝血因子廓清率較高、半衰期較短且回復率較低。[參見*臨床藥理學*(12.3)]此差異可能來自身體組成不同，因此注射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。由於已證實兒童族群之廓清率(依據每公斤體重計算)較高，此族群可能需要依據每公斤體重調整劑量或增加注射頻率。[參見*臨床藥理學*(12.3)]在 ADVATE 例行預防臨床試驗中，遵循試驗計畫分析納入 3 名年齡 7 至<12 歲的兒童，及 4 名年齡 12 至<16 歲的青少年。相較於需求性治療，使用任何例行預防療程每年每名受試者年度出血發生率之降幅，在兒童、青少年及成人間均類似。[參見*臨床試驗*(14)]

8.5 老年人使用

ADVATE 之臨床試驗未納入足夠的 65 歲以上受試者，以判定其治療反應是否與年輕受試者不同。其他已通報的臨床試驗未顯示老年與年輕病人的反應有所不同。一

般而言，挑選老年病人的劑量應謹慎小心，由於肝、腎或心臟功能下降及伴隨疾病與其他藥物治療的發生率較高，通常會從最低劑量範圍開始。

11. 產品特性描述

ADVATE [Antihemophilic Factor (Recombinant)] (艾非特基因工程第八凝血因子製劑)為一由2,332個胺基酸組成之純化醣蛋白，以基因工程中國倉鼠卵巢(CHO)細胞合成，不含血漿或白蛋白。製備ADVATE所使用的CHO細胞與合成RECOMBINATE [Antihemophilic Factor (Recombinant)]相同。ADVATE在生物化學與物理化學特性，以及非臨床體內藥理學上已顯示與RECOMBINATE之可比性。

培養時，CHO細胞傳送基因工程抗血友病因子(recombinant antihemophilic factor，rAHF)於細胞培養液中。rAHF自培養液經一系列色層分析管柱純化所得，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未添加任何人類或動物來源的添加物，生產過程包含一道專門病毒去活化溶劑清潔步驟。CHO細胞合成的rAHF與人體抗血友病因子(human antihemophilic factor，hAHF)在凝血作用具有相同的生物活性，在結構上基因工程蛋白不同重鏈、輕鏈的結合亦與AHF (Human)相似。

ADVATE是一無菌、無熱原、白色至灰白色之粉末，用於靜脈注射。每瓶單次使用ADVATE含有標示劑量250、500或1000國際單位(IU)。本品含有以下穩定劑及賦形劑：mannitol、trehalose、sodium chloride、histidine、Tris、calcium chloride、polysorbate 80及glutathione。Von Willebrand因子(Von Wiilebrand factor，VWF)與第八凝血因子一同分泌，以幫助穩定培養中的第八凝血因子。最終成品含量每IU rAHF不超過2 ng VWF，對於von Willebrand氏疾病病人並無臨床療效。

本品不含防腐劑。使用隨附之USP級無菌注射用水配製時，完成後溶液中穩定劑與賦形劑的目標含量如下：

表 5

配製後穩定劑與賦形劑之大約濃度

穩定劑與賦形劑	**5 mL 配製目標 (250、500、1000 IU)**

三羥甲基胺基甲烷	10 mM
氯化鈣	1.7 mM
甘露醇	3.2% (w/v)
氯化鈉	90mM
α, α-海藻糖	0.8% (w/v)
組胺酸	10 mM
穀胱甘肽 (還原態)	0.08 mg/mL
聚山梨醇酯 80	0.01% (w/v)

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，以體外分析法測定。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 毫升新採集的人類血漿第八凝血因子活性。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 可暫時補充有效止血所缺乏之第八凝血因子。

12.2 藥效學

血友病病人之活化部分凝血酶原時間(aPTT)會延長。aPTT 測定係以傳統的第八凝血因子生物活性體外分析法。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

ADVATE(試驗組)與RECOMBINATE [Antihemophilic Factor (Recombinant)](對照組)在56名無出血情況的受試者進行一項隨機交叉藥物動力學試驗，受試者以靜脈輸注接受其中一種產品(50±5 IU/公斤體重)，兩次輸注之間會有72小時至4星期的排空期。藥物動力學參數是由每次輸注後48小時採集之血液檢體中的第八凝血因子活性計算所得。遵循試驗計分析包含30名病人(20名成人與10名兒童)。每組20名之成人的藥物動力學參數呈現於表6。

表 6

ADVATE 及 RECOMBINATE 之藥動學參數(平均值 ± 標準差)

(>16 歲之成人受試者)

參數	RECOMBINATE (n=20)	ADVATE (n=20)
	平均值 ± 標準偏差	平均值 ± 標準偏差
$AUC_{0\text{-}48h}$ (IU·hrs/dL)[a]	1638 ± 357	1644 ± 338
體內回復率 (IU/dL/IU/kg)[b]	2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.5
半衰期(hrs)	11.2 ± 2.5	12.0 ± 4.2
C_{max} (IU/dL)	136 ± 29	128 ± 28
MRT (hrs)	14.7 ± 3.8	15.8 ± 5.9
V_{ss} (dL/kg)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
CL (mL/kg*hr)	3 ± 1	3 ± 1

[a] 血中第八凝血因子濃度 × 0 至 48 小時輸注點時間之曲線下面積

[b] 以(C_{max} – 第八凝血因子基準值)除以劑量 IU/kg 計算，其中 C_{max} 為輸注後最高的第八凝血因子測定值

試驗組與對照組的平均$AUC_{(0\text{-}48h)}$及體內回復率比值，90%信賴區間介於預先建立限值0.80至1.25。此外，也比較了62名受試者治療開始時及75個接觸天後的體內回復率，分析結果顯示治療開始時與≥75個接觸天後體內回復率沒有明顯差異。

在一項 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 之單劑給藥後，第八凝血因子濃度均達到或超出目標。

藥物動力學參數計算 98 名 16 歲以下的受試者(意圖治療分析)，其中包含 7 名嬰兒(1 月齡至 2 歲以下)、32 名兒童(2 至 5 歲以下)、24 名年齡較大兒童(5 至 12 歲以下)及 35 名青少年(12 至 16 歲以下)，如表 7 所示。嬰兒、兒童、年齡較大兒童、青少年之 ADVATE 廓清率(依據體重)平均值高於成人(3.6 mL/kg*hr)。嬰兒、兒童、年齡較大兒童、青少年之 ADVATE 半衰期平均值低於成人(13 小時)。目前還不清楚這些差異是否具臨床顯著性。

表 7

依年齡區分之 ADVATE 藥物動力學參數(平均值 ± 標準差)

(N=98；意圖治療 PK 分析組)

參數	嬰兒 (N=7) (1 月齡至<2 歲)	兒童 (N=32) (2 至<5 歲)	年齡較大兒童 (N= 24) (5 至<12 歲)	青少年 (N=35) (12 至<16 歲)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU*hr/dL)	1240 ± 330	1164 ± 424	1396 ± 506	1300 ± 469

C_{max} 增量回復率 [a] (每 IU/kg 之 IU/dL)	2.1 ± 0.5	1.8 ± 0.4	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.5
半衰期(hr)	8.7 ± 1.4	9.5 ± 1.8	11.2 ± 3.5	12.0 ± 2.9
輸注後最高血中濃度(IU/dL)	104 ± 27	91 ± 19	105 ± 34	103 ± 25
平均滯留時間(hr)	10.4 ± 2.5	11.8 ± 2.8	14.3 ± 4.3	14.9 ± 4.6
穩定狀態分布體積(dL/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1
廓清率(mL/kg*hr)	4.3 ± 1.0	4.8 ± 1.5	4.1 ± 1.5	4.2 ± 1.2

[a] C_{max} 增量回復率以(C_{max} – 第八凝血因子基準值)除以劑量 IU/kg 計算，其中 C_{max} 為輸注後最高的第八凝血因子測定值

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

尚未對 ADVATE 之活性成份進行評估致突變性或致癌性的試驗。

已對 RECOMBINATE 進行過體外遠高於血中濃度，以及體內劑量達臨床預期最大劑量十倍之致突變性試驗。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。

尚未對 RECOMBINATE 進行過評估致癌性的動物試驗。

13.2 動物毒性及/或藥理學

ADVATE 單一劑量達 4,750 IU/kg 未顯示對實驗室動物(大鼠與兔子)產生任何急性或毒性反應。

14. 臨床試驗

原始安全性與療效試驗

一項安全性與療效試驗評估111名受試者的ADVATE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(開放標示)。試驗於美國與歐洲進行，這些先前接受過治療的受試者(接觸天數≥150天的PTPs)有103名白種人、7名黑人及1名亞洲人，被診斷患有中度至嚴重A型血友病(第八凝血因子濃度≤正常值的2%)，年齡≥10 歲(20名為10至<13歲，22名為13至<16歲，以及69名為16歲以上)。排除曾產生或可測得第八凝血因子抑制因子的受試者。

受試者自行注射ADVATE作為例行預防(≥25 IU/公斤體重每星期3–4次)與需求性治療出血事件。整體療效由受試者(居家治療)或試驗中心主持人(醫療人員監測下治

療)以極好、好、尚可或無效等級，評估使用ADVATE治療每次新出血事件達到的止血效果。

總計通報510次出血事件，每名受試者的平均值(±標準差)為6.1±8.2次出血。在這510次出血事件中，以ADVATE治療，有439次(86%)的反應為極好或好，61次(12%)為尚可，1次(0.2%)為沒有反應，9次(2%)的反應為未知。總計411次(81%)出血事件中僅用單一輸注即獲得控制，62次(12%)需要兩次輸注，15次(3%)需要3次輸注，22次(4%)需要4次或更多的ADVATE輸注才得到滿意解決。總計162次(32%)出血事件屬自發性，228次(45%)為先前外傷造成，120次(24%)則原因未知。

對 107 名可評估受試者計算在例行預防的 75 個接觸天(exposure day)期間新出血事件頻率(n=274 出血事件)，這些比例呈現於表 8。例行預防試驗的新出血事件總體發生率為 0.52±0.71。

表 8

例行預防期間新出血事件頻率

出血事件原因	新出血事件/人/月平均值(±標準差)
自發性	0.34 ± 0.49
外傷後出血	0.39 ± 0.46
未知原因	0.33 ± 0.34

在一項多中心試驗中，於治療開始時對先前接受過治療的受試者，及治療結束時，對完成至少 75 個接觸天 ADVATE 治療之受試者子群組(N=34)，評估 ADVATE 之藥物動力學性質。[參見*臨床藥理學(12.3)*]

延伸試驗

額外(開放標示)安全性及療效資料來自於原始安全性與療效試驗後繼續接受治療之 82 名受試者。以 ADVATE 治療出血事件，並依據達到的止血效果評比治療結果為極好、好、尚可或無效。最終療效在 81 名自行注射 ADVATE 作為例行預防最少 75 個接觸天的受試者中進行分析。

總計 837 次出血事件發生在 81 名之中的 70 名受試者，其他 11 名未有出血事件。以 ADVATE 治療的所有出血事件有 80.4%的反應為極好或好。大部分(88%)的出血事件僅需 1 或 2 次輸注以達到止血。在這 837 次出血事件當中，2 次(0.3%)不需要治療(0 次輸注)，521 次(62.2%)需要 1 次輸注，216 次(25.8%)需要 2 次輸注，23 次(2.7%)需要 3 次輸注，75 次(9.0%)需要 4 次或更多輸注。依出血原因，有 45.3%的出血事件由創傷造成，27.7%為自發性；其他 27%原因未知。

針對 62 名受試者，比較治療開始時及 75 個接觸天後的體內回復率，並無顯著差異。

手術前中後處置試驗

手術前中後處置的 ADVATE 安全性及療效在 59 名嚴重或中度嚴重 A 型血友病(第八凝血因子≤2%)受試者中進行評估。這些受試者年齡介於 7 至 65 歲(3 名 7 至<13 歲，6 名 13 至<16 歲及 50 名≥16 歲)，55 名白種人、3 名黑人與 1 名亞洲人。1 名受試者未進行預期手術，因此共 58 名受試者進行 65 項手術，其中 6 名受試者每人進行超過 1 項手術。1 名受試者在手術期間退出，因此有 57 名受試者完成試驗。在 65 項手術中，22 名受試者的 22 項手術被歸類為重度，28 名受試者的 35 項手術被歸類為輕度，以及 8 名受試者的 8 項手術為牙科手術。(參件表 2 重度及輕度之定義)

手術前，受試者接受一劑術前給藥以增加血中第八凝血因子濃度，牙科手術到正常值的 60%至 100%，所有其他手術則為正常值的 80%至 120%。手術中，受試者接受推注(bolus)(47 項手術)或連續輸注(18 項手術)的補充療法。連續輸注的起始速率為>12 歲受試者 4 IU/kg/hr 與 5 至 12 歲受試者 5 IU/kg/hr。出院後，受試者持續接受試驗主持人處方之 ADVATE 以控制出血，重度骨科手術最長 6 週，所有其他手術最長 2 週。

65 項手術有 61 項(93.9%)的手術中療效被評比為極好或好(為極好者手術出血低於該手術程度之預期，為好者手術出血與該手術程度之預期相符)，3 項手術未評比，1 項手術為未知。65 項手術有 62 項(95.4%)的手術後療效被評比為極好或好，2 項手術為未知，1 項手術未評比。24 項需要術後引流的手術中，20 項手術(83.3%)在引流結束時的療效評估為極好或好，2 項手術(8.3%)為尚可(為尚可者手術出血高於該手術程度之預期)，1 項手術為未知，1 項手術未評比。2 項需要術後引流且評為尚可的手術皆為重度骨科手術。

例行預防試驗

一項多中心、開放標示、前瞻性、隨機分配、具對照組之上市後臨床試驗，比較 2 種使用 ADVATE 的例行預防療程與需求性治療。遵循試驗計畫組中，53 名患有嚴重至中度嚴重 A 型血友病(第八凝血因子濃度≤2 IU/dL)的 PTP 進行分析，受試者在前 6 個月以需求性治療，接著隨機分配接受 12 個月的標準例行預防療程(每 48 小時 20–40 IU/kg)，或 PK 導向例行預防療程(每 72 小時 20–80 IU/kg)。所有受試者進入試驗時，均有每年至少 8 次關節出血的病史。遵循試驗計畫組的每名受試者，例

行預防輸注次數皆>90%處方量；沒有受試者在臨床試驗中例行預防輸注超出處方量 110%的上限。

PK 導向例行預防組使用之體重調整劑量公式如下，計算個別受試者的增量回復率與半衰期數值以達到 72 小時的給藥間隔內波谷濃度≥1 IU/dL：

$D_i = (2)^{72/t_i} / r_i$ (i 為受試者)

D = 目標第八凝血因子劑量(IU/kg)以確保 72 小時後達到波谷濃度≥1 IU/dL
r = 受試者 PK 分析所決定之第八凝血因子增量回復率(IU/dL / IU/kg)
t = 受試者 PK 分析所決定之第八凝血因子半衰期(hrs)

需求性治療期間之年化出血發生率中位數為每年每名受試者 44 次出血，相較於任一例行預防每年每名受試者 1 次出血，具有統計顯著差異($p<0.0001$)。53 名受試者中，有 22 名(42%)在一年例行預防期間未發生出血事件。雖然 2 種例行預防的出血頻率無統計顯著差異，但臨床試驗檢定力不足以證明 2 個例行預防組之出血發生率相當。

表 9

例行預防年化出血發生率與需求性治療之比較

臨床參數	需求性治療 (n=53)	標準例行預防 (n=30)	PK 導向例行預防 (n=23)	標準或 PK 導向之例行預防 (n=53)
年化出血發生率 (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。

需求性治療及標準或 PK 導向例行預防期間，依年齡分類之年化出血發生率列於表 10。

表 10

依年齡分類及所有例行預防相較於需求性治療之年化出血發生率

(遵循試驗計畫組)

年齡分類		所有例行預防		需求性治療	
	N	中位數	0 次出血之受試者百分比	中位數	0 次出血之受試者百分比
兒童 (≥7 歲至<12 歲)	3	5.2	33%	44.0	所有受試者在需求性治療期間均有出血
青少年 (≥12 歲至<16 歲)	4	5.0	25%	58.0	
成人 (≥16 歲以上)	46	1.0	43%	44.7	
所有受試者	53	1.0	42%	44.0	

試驗評估簡式健康狀況量表(Short Form Health Survey，SF-36v1)之所有面向作為次要指標。SF-36v1 為一經驗證且可靠的健康相關生活品質量測，包含 8 個面向及 2 項總分(表 11)。

表 11

需求性治療結束時及例行預防結束時，SF-36v1 健康面向分數的變化平均值 [a]

SF-36v1 健康面向	變化平均值	95%信賴區間
生理功能(PF)	0.89	(-1.02，2.81)
生理角色(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)
生理組成分數	3.56	(1.56，5.56)
活力(VT)	0.21	(-2.22，2.63)
社會功能(SF)	1.72	(-0.57，4.00)
情緒角色(RE)	-1.29	(-3.78，1.19)
心理健康(MH)	-0.20	(-2.89，2.49)
心理組成分數	-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

供應型態

ADVATE 的供應包裝內含 5 mL 無菌注射用水、1 個 BAXJECT II 無針轉接裝置、1 份仿單。

ADVATE 為單次使用瓶裝，內含以下標示產品劑量：

標示含量	第八凝血因子 效價範圍	效價顏色代碼
250 IU	每瓶 200-400 IU	淡藍
500 IU	每瓶 401-800 IU	粉紅
1000 IU	每瓶 801-1200 IU	綠

每個 ADVATE 外盒及藥瓶，均標有以國際單位表示之第八凝血因子活性。

儲存方式與處理方式

- 冷藏 ADVATE 於 2°–8°C(36°–46°F)。
- ADVATE 也可在未超出有效期限內，於室溫≤30°C (86°F)存放達 6 個月。
- 應記錄 ADVATE 自冷藏取出的日期於外盒上。請勿將本品再放回冷藏環境。
- 超過 ADVATE 標籤、外盒上打印之有效期限或於室溫存放超過 6 個月請勿使用。
- 請勿冷凍。

17. 病人諮詢相關資訊

- 建議病人閱讀仿單。
- 建議病人向其醫師或醫療照護提供者通報 ADVATE 注射後的任何不良反應或問題。
- ADVATE 曾被通報發生過敏性過敏反應。提醒病人過敏反應的早期徵兆，包括蕁麻疹、搔癢、全身性蕁麻疹、血管性水腫、低血壓、休克、過敏及急性呼吸困難。建議病人如果發生這些症狀應停用產品，並立即尋求緊急治療。
- 治療 A 型血友病病人可能產生抑制因子。建議病人如果接受第八凝血因子補充治療未出現臨床反應，可能表示出現抑制因子，應聯絡其醫師或治療機構。
- 建議病人旅行前應先諮詢其醫師或醫療照護提供者。建議病人根據其當時療程，於旅行期間攜帶足夠的 ADVATE 備品。

成品及原料藥製造廠:

Baxalta Manufacturing S.A.R.L.

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

稀釋液製造廠：

Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13, 31789 Hameln, Lower Saxony, Germany

次級包裝廠：

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

中文版號：201812CNP01