

福富血 注射劑

Fulphila (pegfilgrastim)

本藥限由醫師使用
衛部菌疫輸字第 001108 號

本品 Fulphila 為 Neulasta 的生物相似性藥品。

【1. 適應症】

適用於非骨髓性癌症病人在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率。

Fulphila 不可用於造血幹細胞移植時動員周邊血液前趨細胞。

【2. 用法用量】

Fulphila 的成人建議劑量為每一化學療法週期單一皮下注射 6mg。請勿在使用細胞毒性化學療法前 14 天到細胞毒性化學療法後 24 小時的期間給予 Fulphila。

在小於 18 歲的兒童或青少年，Fulphila 的安全性與有效性尚未確立。

使用前，請將裝有 Fulphila 預充填針筒的小盒由冰箱取出，讓 Fulphila 預充填針筒放置室溫中(至少 30 分鐘)。放置於室溫下超過 48 小時則須丟棄。

在溶液及容器許可的狀況下，給藥前應目視檢查顆粒物質及變色。當發現顆粒物質或變色時，請勿使用。

注意：單次使用的預充填針筒的針頭蓋含有乾燥的天然橡皮(衍生自乳膠)；對乳膠過敏的人不可使用本產品。

【3. 劑型及含量】

每 0.6 ml 含有 6 mg，裝於單次使用預充填針筒內。

【4. 禁忌】

對於 **pegfilgrastim** 或 **filgrastim** 有嚴重過敏反應病史的病人禁止使用 Fulphila。

【5. 警告及注意事項】

5.1 脾臟破裂

給予 **pegfilgrastim** 後可能發生包括致命案例的脾臟破裂。給予 Fulphila 後，若病人有左上腹或肩膀疼痛，應評估是否有脾臟腫大或脾臟破裂。

5.2 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)

使用 **pegfilgrastim** 的病人可能會發生急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。給予 Fulphila 後產生發燒、肺浸潤、或呼吸窘迫，需評估發生急性呼吸窘迫症候群的可能性。發生 ARDS 時，必須停止使用 Fulphila。

5.3 嚴重過敏反應

使用 **pegfilgrastim** 的病人可能會發生包括全身性過敏反應(anaphylaxis)的嚴重過敏反應。所報導的事件主要是發生在開始接觸時。包括全身性過敏反應(anaphylaxis)的過敏反應可能會在停止初期抗過敏治療的數天內再度出現。有嚴重的過敏反應的病人需永遠停止使用 Fulphila。Fulphila 不可給予對於 **pegfilgrastim** 或 **filgrastim** 有嚴重過敏反應病史的病人。

5.4 鐮狀細胞疾病的病人的使用

鐮狀細胞疾病的病人使用 **pegfilgrastim** 可能會發生嚴重的鐮狀細胞危象。鐮狀細胞疾病的病人使用 **filgrastim**(即 **pegfilgrastim** 的母化合物)會發生嚴重及有時是致死性的鐮狀細胞危象。

5.5 腎絲球腎炎

使用 **pegfilgrastim** 的病人發生過腎絲球腎炎。其診斷是基於氮血症、血尿(微觀和宏觀)、蛋白尿和腎臟穿刺檢查。一般情況下，減少 Fulphila 劑量或停止使用 Fulphila 後，腎絲球腎炎情況會消失。如果懷疑有腎絲球腎炎，請評估原因。若可能具因果關係，請考慮減少 Fulphila 的劑量或停用 Fulphila。

5.6 白血球增多

在使用 **pegfilgrastim** 的病人中觀察到白血球(WBC)計數為 $100 \times 10^9 / L$ 以上。建議在 **pegfilgrastim** 治療期間監測全血細胞計數(CBC)。

5.7 微血管滲漏症候群(Capillary leak syndrome, CLS)

曾有投與顆粒性白血球群落刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)後發生微血管滲漏症候群的案例報告，其症狀為低血壓、低白蛋白血症、水腫

和血液濃縮。出現 CLS 症狀的病人須接受密切觀察及治療，並可能有重症加護的需要。

5.8 對於惡性細胞的腫瘤生長刺激效果的潛在作用

Pegfilgrastim 及 **filgrastim** 作用的 G-CSF 受體已被發現存在於腫瘤細胞株上。對於包括未被核准使用 **pegfilgrastim** 的骨髓癌症及骨髓發育不良症候群(MDS)的所有腫瘤型態，無法排除 **pegfilgrastim** 作為生長因子的可能性。

【6. 不良反應】

下述的嚴重不良反應在其它段落有更詳細的探討：

- 脾臟破裂(參考警告及注意事項 5.1)
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)(參考警告及注意事項 5.2)
- 嚴重過敏反應(參考警告及注意事項 5.3)
- 鐮狀細胞疾病的病人的使用(參考警告及注意事項 5.4)
- 腎絲球腎炎(參考警告及注意事項 5.5)
- 白血球增多(參考警告及注意事項 5.6)
- 微血管滲漏症候群(參考警告及注意事項 5.7)
- 對於惡性細胞的腫瘤生長刺激效果的潛在作用(參考警告及注意事項 5.8)

6.1 臨床試驗之經驗

由於是在廣泛地不同的狀況下執行臨床試驗，一種藥物在臨床試驗觀察到的不良反應比率不能直接和其他藥品臨床試驗之比率相比較，且可能無法反映實際觀察到的比率。

pegfilgrastim 原開發廠藥品之臨床試驗安全數據是依據 7 個隨機分配臨床試驗中 932 位使用 **pegfilgrastim** 的病人。試驗族群包括年齡 21 到 88 歲；92%的病人為女性。病人的種族如下：75%高加索人、18%西班牙裔人、5%黑人及 1%亞洲人。實質固態瘤(乳癌[n = 823]、肺癌及胸部腫瘤[n = 53])或淋巴瘤(n = 56)的病人在非骨髓清除性細胞毒性化療後使用 **pegfilgrastim**。大部分的病人在每個化療週期使用單一劑量 100mcg/kg (n = 259)或單一劑量 6mg (n = 546)，總共 4 個週期。下述表一的不良反應數據是依據隨機分配，雙盲，安慰劑對照的試驗，其中轉移性或未轉移性乳癌病人每 21 天使用 docetaxel 100mg/m² (試驗 3)。全部 928 位病人隨機分配去使用 6mg **pegfilgrastim** (n=467)或安慰劑(n=461)。病人年齡為 21 到 88 歲，99%為女性。病人的種族如下：66%高加索人、31%西班牙裔人、2%黑人、<1%為亞洲人、美國原住民或其他。安慰劑對照組的臨床試驗中，**pegfilgrastim** 組≥5%病人最常發生及群組之間差異≥5%的不良反應是骨痛及四肢痛。

表 1.原開發廠藥品之試驗 3 中，在 **pegfilgrastim** 組發生率高於安慰劑組≥5%的不良反應

器官系統分類	安慰劑 (n = 461)	Pegfilgrastim 6 mg SC 第二天給予(n = 467)
骨骼肌肉及結締組織疾病		
骨痛	26%	31%
四肢痛	4%	9%

白血球增多

在原開發廠藥品之臨床試驗中，932 位使用 **pegfilgrastim** 的非骨髓性惡性腫瘤的病人，少於 1%被觀察到白血球增多(WBC 數目>100×10⁹/L)。在原開發廠藥品之臨床試驗中，沒有因為白血球增多而造成併發症的報導。

6.2 免疫生成性

如同所有的治療性蛋白質，有誘發免疫反應的可能性。使用 BIAcore 分析法來檢測 **pegfilgrastim** 的結合性抗體。本分析法之檢測極限大約為 500ng/mL。轉移性乳癌的病人大約有 6% (51/849)被檢測出已存在的結合性抗體。於基準期為陰性之 521 位原開發廠 **pegfilgrastim** 治療的受試者於治療後，4 位產生 **pegfilgrastim** 的結合性抗體。使用 cell-based 的生物分析法來檢測，4 位都沒有被檢測出中和性抗體。抗體形成的檢測高度依賴分析法的敏感性和專一性，在分析中觀察到陽性抗體的機率會受到多種因子的影響，包括樣本的處理、併用藥品及潛在疾病。因此，比較 **pegfilgrastim** 抗體產生的機率與其他藥物抗體產生的機率會造成誤導。

6.3 上市後經驗

Pegfilgrastim 核准後，下述的不良反應已被證實。由於這些反應是自發性地由不確定人數的群體所報告的，因此不一定能確定地評估它們的頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

- 脾臟破裂及脾腫大[請參照警告及注意事項(5.1)]
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)[請參照警告及注意事項(5.2)]
- 過敏反應/高度過敏反應，包括全身性過敏反應，皮膚疹，蕁麻疹，全身性的紅斑及發紅[請參照警告及注意事項(5.3)]
- 鐮狀細胞危象[請參照警告及注意事項(5.4)]

- 腎絲球腎炎[請參照警告及注意事項(5.5)]
- 白血球增多[請參照警告及注意事項(5.6)]
- 微血管滲漏症候群[請參照警告及注意事項(5.7)]
- 注射部位反應
- Sweet's 症候群(急性熱性嗜中性白細胞皮膚病)・皮膚血管炎

【7. 藥物交互作用】

Pegfilgrastim 與其他藥物之間並未進行正式的藥物交互作用研究。生長因子治療使骨髓造血活性增加可能造成骨影像短暫的正向變化。判讀骨影像的結果時需列入考慮。

【8. 特殊族群的使用】

8.1 懷孕

懷孕等級 C

對於懷孕婦女沒有足夠及控制良好的試驗。

當懷孕兔子接受累積劑量為人類的建議劑量的 4 倍時(依體表面積換算)，**pegfilgrastim** 對懷孕兔子有胚胎毒性及會增加流產。母體毒性的徵兆在這些劑量時產生。在懷孕時只有在對於母體的潛在利益足以彌補對於胎兒的潛在危險時可使用 **Fulphila**。

在動物生殖實驗中，當懷孕兔子接受 **pegfilgrastim** 的累積劑量為建議的人類劑量的 4 倍時(依體表面積換算)，增加胚胎致命性及自然流產的發生。當母體的劑量大約相當於人類的推薦劑量時(依體表面積換算)，產生母體毒性的徵兆(減少體重增加及食量)及降低胎兒的體重。所有的試驗劑量都沒有觀察到兔子子代結構上的不正常。懷孕大鼠接受累積 **pegfilgrastim** 劑量大約為人類推薦劑量的 10 倍時(依體表面積)，沒有證據顯示子代會有生殖及發育毒性。[請參照臨床前毒理學(13.2)]。

8.3 授乳母親

Pegfilgrastim 是否會分泌至乳汁中是未知的。其他重組 **G-CSF** 很少被分泌於乳汁中及新生兒不會口服吸收 **G-CSF**。當給予授乳婦女時須注意。

8.4 小兒使用

以下段落來自 **pegfilgrastim** 原開發廠藥品之臨床試驗數據。

尚未建立小兒病人使用 **pegfilgrastim** 的安全性及有效性。針對 37 位肉瘤小兒病人研究 **pegfilgrastim** 的不良反應概況及藥物動力學。在皮下注射給予 100 mcg/kg 的 **pegfilgrastim** 後，平均(±標準偏差)全身性暴露量(AUC_{0-inf})在 6~11 歲組(n=10)為 22.0 (±13.1) mcg · hr/mL；在 12~21 歲組(n=13)為 29.3 (±23.2) mcg · hr/mL；在最新輕組(0~5 歲，n=11)為 47.9(±22.5) mcg · hr/mL。相同年紀組的最終排除半衰期分別是 20.2 (±11.3)小時；21.2 (±16.0)小時及 30.1 (±38.2)小時。最常發生的不良反應為骨痛。

單次使用注射針筒劑型的 6mg 固定劑量不建議用於小於 18 歲的兒童及青少年。

8.5 老年人使用

在原開發廠藥品之臨床試驗中的 932 位接受 **pegfilgrastim** 的癌症病人，其中 139 位 (15%) 是 65 歲以上，而其中 18 位(2%)是 75 歲以上。在 65 歲及以上與較年輕的病人之間並沒有觀察到安全性和有效性上的整體差別。

8.6 腎功能損傷

腎功能障礙對於 **pegfilgrastim** 的藥物動力學並沒有影響。因此，腎功能障礙病人使用 **pegfilgrastim** 不需調整劑量。[請參照藥物動力學(12.3)]

【10. 過量】

尚未確立 **pegfilgrastim** 可安全使用的單一或多次劑量的最大量。在 **pegfilgrastim** 原開發廠藥品之臨床試驗中，8 位健康志願者及 3 位非小細胞肺癌的病人已使用過單一皮下 300 mcg/kg 的劑量，並沒有嚴重的不良作用。這些病人的平均最大 **ANC** 為 55×10⁹/L，伴隨的平均最大 **WBC** 為 67×10⁹/L。絕對最大 **ANC** 為 96×10⁹/L，伴隨的絕對最大 **WBC** 為 120×10⁹/L。白血球增多的期間為 6 到 13 天。尚未研究在治療 **pegfilgrastim** 造成的白血球增多且有症狀之病人使用白血球分離術(leukapheresis)的效果。

【11. 說明】

Fulphila (**pegfilgrastim**) 是重組甲硫胺醯基人類 **G-CSF** (**filgrastim**)及單甲氧基聚乙二醇的共價結合物。**Filgrastim** 是一種可溶於水並含有 175 個胺基酸的蛋白質，分子量大約為 19 千道爾頓(kD)。**Filgrastim** 是由含有人類 **G-CSF** 基因的基因工程改造質體的一種大腸桿菌菌種經由細菌發酵而獲得的。製造 **pegfilgrastim** 是將一個 20kD 的單甲氧基聚乙二醇的分子與 **filgrastim** 的氮端的甲硫胺醯基的殘基共價結合。**Pegfilgrastim** 的平均分子量大約是 39 kD。

Fulphila 是裝在供皮下注射之 0.6 毫升的預充填針筒內。每一針筒含有 6 毫克的 **pegfilgrastim**(依據蛋白質重量)，溶於無菌、澄清、無色且不含防腐劑的溶液中

(pH4.0)。

賦形劑：D-sorbitol、acetate、polysorbate20、sodium、water for injection。

【12. 臨床藥理學】

12.1 作用機轉

Pegfilgrastim 為群落刺激因子，作用在造血細胞上，經由與專一性的細胞表面受體結合後，因而刺激增生、分化、分化專一性及最終細胞功能活化。

12.2 藥效學

動物數據和人體臨床試驗數據顯示，**pegfilgrastim** 暴露與嚴重嗜中性白血球低下持續時間之間的關聯性來作為療效預測。**Fulphila** 的劑量是基於嚴重嗜中性白血球低下持續時間的減少。

12.3 藥物動力學

以下段落來自 **pegfilgrastim** 原開發廠藥品之臨床試驗數據。

針對 379 位癌症病人研究有關 **pegfilgrastim** 的藥物動力學及藥效學。對於癌症病人，**pegfilgrastim** 的藥物動力學是非線性的，而且清除率隨著劑量增加而減少。清除 **pegfilgrastim** 的重要因素是與嗜中性白血球受體的結合，而且直接和嗜中性白血球的數量有關的是血清清除率。除了嗜中性白血球的數量外，體重也是一個因子。在給予依體重校正後的劑量，體重較重的病人的 **pegfilgrastim** 的全身暴露量也較高。觀察到 **pegfilgrastim** 藥物動力學有很大的變異性。在皮下注射後 **pegfilgrastim** 的半衰期範圍為 15 到 80 個小時。

特殊族群

Pegfilgrastim 的藥物動力學並沒有觀察到性別的差別；與年輕病人(< 65 歲)比較，並沒有觀察到不同的老年病人藥物動力學(≥ 65 歲) [請參照特殊族群(8.5)]。

腎功能損傷

30 位包括末期腎病的不同程度腎功能障礙病人的研究中，腎功能障礙對於 **pegfilgrastim** 的藥物動力學並沒有影響[請參照特殊族群(8.6)]。

【13. 臨床前毒物學】

13.1 癌化、致突變及生殖力損害

針對 **pegfilgrastim** 未執行癌化或致突變的研究。雄性或雌性大鼠在接受累積劑量大約高於為建議的人類劑量的 6-9 倍時(依體表面積)，**pegfilgrastim** 並不會影響生殖表現或生殖力。

13.2 生殖及發育毒性

在器官發育期，每隔一天給與懷孕兔子皮下注射 **pegfilgrastim**。當累積劑量範圍在由人類建議劑量到人類建議劑量 4 倍時，兔子顯示出降低母體食量，母體體重減低，及降低胎兒體重及延遲胎兒頭蓋骨的成骨作用；但是，在試驗中並未觀察到胎兒有結構不正常。當累積劑量到大約人類建議劑量 4 倍時，觀察到著床後胚胎的流失及自然流產(超過一半的孕兔)的增加，但當孕兔使用人類推薦劑量時並未觀察到上述現象。三個於懷孕大鼠所做的試驗，累積劑量達大約人類推薦劑量的 10 倍，該試驗是在下述懷孕階段進行：器官形成期間，由交配到懷孕一半，由懷孕 3 個月到生產及泌乳。在任一試驗中都沒有證據顯示胎兒流失或結構無法形成。累積劑量相當於大約人類劑量的 3-10 倍，造成胚胎的暫時性波浪肋骨出現(於懷孕後期出現，但是在泌乳後期時則沒有檢測到)。

【14. 臨床試驗】

以下段落來自 **pegfilgrastim** 原開發廠藥品之臨床試驗數據

針對 **pegfilgrastim** 的評估，進行了 3 個隨機、雙盲、對照試驗。試驗 1 及 2 為活性對照試驗，是每 21 天給予 doxorubicin 60mg/m² 及 docetaxel 75 mg/m² 以治療轉移性乳癌達 4 個週期。試驗 1 研究固定劑量的 **pegfilgrastim** 的效用；試驗 2 是使用依體重調整的劑量。在沒有生長因子的支持下，相似的化療療程已被報導會造成發生率為 100%，平均期間為 5~7 天的嚴重嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球數目 [ANC] < 0.5×10⁹/L) 及發生率為 30%~40% 的發燒合併嗜中性白血球減少症。依據 **filgrastim** 研究中所發現的嚴重嗜中性白血球減少症的持續時間及發燒合併嗜中性白血球減少症的發生率的兩者之間的相關性，於兩項試驗中選擇嚴重嗜中性白血球減少症持續時間為主要評估指標，而且用與使用 **filgrastim** 治療的病人發生嚴重嗜中性白血球減少症的平均天數相似來證明 **pegfilgrastim** 的有效性。

於試驗 1 中，157 位病人被隨機分配至於每一化療週期的第二天接受單一劑皮下注射的 **pegfilgrastim** 6mg，或於每一化療週期的第二天開始接受每天一劑皮下注射的 **filgrastim** 5mcg/kg/day。於試驗 2 中，310 位病人被隨機分配至於每一化療週期的第二天接受單一劑皮下注射的 **pegfilgrastim** 100mcg/kg，或於每一化療週期的第二天開始接受每天一劑皮下注射的 **filgrastim** 5mcg/kg/day。

兩項試驗皆達到主要驗證目標，在第一個化療週期中，以 **pegfilgrastim** 治療的病人的嚴重嗜中性白血球減少症的平均天數不會超過以 **filgrastim** 治療的病人的平均天數一天。於試驗 1 中 cycle 1 的嚴重嗜中性白血球減少症的平均天數，在 **pegfilgrastim**

組是 1.8 天，相較於 filgrastim 組為 1.6 天[平均差為 0.2(95%CI- 0.2, 0.6)]及於試驗 2 中在 pegfilgrastim 組是 1.7 天，相較於 filgrastim 組為 1.6 天[平均差為 0.1(95%CI- 0.2, 0.4)]。在兩項試驗中的次要評估指標是由 cycle 2 到 cycle 4 的嚴重嗜中性白血球減少症的天數，結果與 cycle 1 類似。

試驗 3 為隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，每 21 天給予 docetaxel 100mg/m² 以治療轉移性或非轉移性乳癌達 4 個週期。於試驗中，928 位病人被隨機分配至於每一化療週期的第二天接受單一劑皮下注射的 pegfilgrastim 6mg 或安慰劑。試驗 3 達到主要驗證目標，與安慰劑治療組比較，pegfilgrastim 治療組的病人的發燒合併嗜中性白血球減少症(定義為體溫 ≥ 38.2°C 及 ANC ≤ 0.5 × 10⁹/L)的發生率較低(1% vs. 17% · p < 0.001)。為了治療發燒合併嗜中性白血球減少症時，pegfilgrastim 治療組的住院率(1% vs. 14%)及 IV 抗感染藥物的使用率(2% vs. 10%)也比安慰劑治療組低。

【16. 包裝】

Fulphila 是 6mg (0.6mL) pegfilgrastim 裝於預充填針筒內，並附有 27 號、1/2 英寸針頭及 UltraSafe®針頭保護物。

預充填針筒的針頭蓋含有乾燥的自然橡皮(乳膠的一種衍生物)。

Fulphila 是以含有一支無菌 6mg/0.6mL 預充填針筒的調劑包裝供應。

Fulphila 於盒內避光冷藏貯存在 2 到 8°C(36 到 46°F)。避免振搖。Fulphila 放置於室溫(不超過 30°C)超過 48 小時後需丟棄。避免冷凍。

【17. 有效期限】

請詳見外包装標示。

【18. 病人諮詢服務】

應告知病人 Fulphila 下述危險及潛在危險

- 脾臟破裂和脾腫大
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)
- 嚴重過敏反應
- 鎌狀細胞危象
- 腎絲球腎炎
- 微血管滲漏症候群

版 本：201908V1/1070128

製 造 廠：Biocon Limited

廠 址：Special Economic Zone, Plot Nos. 2, 3, 4 & 5, Phase IV,
Bommasandra- Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore,
560099, INDIA

藥 商：台灣邁蘭有限公司 (美國邁蘭子公司)

地 址：台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3

電 話：02-66031688

傳 真：02-27910928

