

處方資訊重點

此處提供的資訊並未涵蓋所有安全且有效使用 ARTISS 所必須的訊息。詳細產品內容請參閱 ARTISS 完整處方資訊。

“百特”愛締絲低溫冷凍密合劑溶液【“Baxter” Artiss solution for Sealant】

僅作為體表局部用藥。

是一種用於體表局部的冷凍溶液劑和凍晶粉溶液劑

美國最初核准時間：2008 年

-----適應症和用途-----

ARTISS 用於將自體移植皮膚粘合在經外科處理過的燒燙傷創面，可適用於成人和兒童患者 (1.1)。

ARTISS 之用途為臉部整形之除皺(facial rhytidectomy 又稱 face-lift)手術過程中的組織皮瓣粘合(1.2)。

ARTISS 不可作止血用途 (1)。

-----劑量和用法-----

僅供體表局部使用。不可注射 (2)。只可使用在處理過的創傷表面 (2.3)。

ARTISS 預裝針筒 (ARTISS Pre-filled Syringe) (冷凍) 使用前須先解凍 (2.2)。

使用 Easyspray and Spray Set(未在本產品的包裝中) 給藥，在創面塗上薄薄一層藥品 (2.3、5.3)。

劑量:2 mL 藥品約可覆蓋 100cm² 大小的表面積 (2)。

小瓶及預裝針筒僅供單次使用。請拋棄未用完的內裝藥品 (2.3)。

-----劑型與劑量強度-----

ARTISS 預裝針筒 (冷凍) 有 2mL、4mL 及 10mL 三種劑量規格 (總容積)，且附有 DUO Set (3)。

-----禁忌-----

- 不可直接注射進入血管 (4.1)
- 不可用於已知對抑肽酶(aprotinin)過敏的患者 (4.2、5.1)。

-----警語和注意事項-----

- 使用 ARTISS 時可能會發生過敏或過敏/敏感反應(5.1)。
- 使用有壓力調節器的噴霧器材投予纖維蛋白粘合劑時，過去曾發生空氣或氣體栓塞情形。發生原因與噴霧器材使用時的壓力高於建議壓力，以及噴霧器過於靠近組織表面有關 (5.2)。
- 與含酒精、碘或重金屬溶液接觸，可能會使 ARTISS 發生變質(5.3)。
- 僅需塗抹薄薄一層藥品(2.3、5.3)。
- 本產品係由混合人體血漿製成，因此理論上可能含有感染原，例如病毒及庫賈氏症(CJD)媒介 (5.4)。

-----不良反應-----

臨床研究中所通報的受試者發生高於 1%的不良反應如下:

燒燙傷: 植皮失敗，血腫和皮膚搔癢(6.1)

面部除皺: 血腫/血清腫(6.1)

若發現疑似不良反應，請與百特醫療公司聯繫。

請見第 17 節：患者諮詢訊息。更新日期: 08/2011

-----使用於特殊族群-----

懷孕婦女: 無動物或人體研究資料。

僅在醫療上必須時才使用 ARTISS。

完整處方資訊：索引*

1. 適應症和使用方法

1.1 燒燙傷

1.2 除皺術

2. 劑量和用法

2.2 ARTISS 預裝針筒 (ARTISS Pre-filled Syringe) (冷凍) 使用前的準備

2.3 使用方法

3. 劑型和劑量強度

4. 禁忌

4.1 血管內使用

4.2 抑肽酶過敏

5. 警語和注意事項

5.1 過敏 / 過敏或敏感反應

5.2 空氣或氣體栓塞

5.3 使用注意事項

5.4 人類血漿的感染風險

6. 不良反應

6.1 臨床試驗結果

6.2 上市後監測研究

7. 藥物交互作用

8. 使用於特殊族群

8.1 懷孕婦女

8.3 哺乳婦女

8.4 兒童患者

8.5 老年患者

10. 用藥過量

11. 產品描述

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

12.2 藥物藥效學

12.3 藥物動力學

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性和生殖能力受損

14 臨床研究

14.1 燒燙傷 (植皮)

14.2 面部除皺 (皮瓣)

16. 藥品供應 / 儲存和處理方法

17. 患者諮詢訊息

*從完整處方資訊中省略的章節並未列於本索引。

1. 適應症和使用方法

1.1 燒燙傷

ARTISS 之用途為將自體皮膚移植體(autologous skin grafts)粘合於經外科處理過的燒燙傷創面，可適用於成人及大於或等於 1 歲之兒童患者。

1.2 臉部整形之除皺

ARTISS 之用途為臉部整形之除皺手術(facial rhytidectomy)(又稱 face-lift)過程中的組織皮瓣粘合。ARTISS 不可作止血用途。

2. 劑型和用法

僅作為體表局部使用 – 不可注射。

ARTISS 所需用量取決於欲覆蓋的體表面積大小，且由治療醫師依各別情況決定。ARTISS 各包裝規格可覆蓋的體表面積約為：

表一

需皮膚移植體覆蓋的大約面積	所需產品規格
100 cm ²	2mL
200 cm ²	4mL
500 cm ²	10mL

建議於每次使用 ARTISS 時，一併紀錄使用產品的名稱、批號，以建置產品批次使用紀錄。

2.2 ARTISS 預裝針筒 (ARTISS Pre- filled Syringe) (冷凍) 之使用準備

準備 ARTISS (冷凍) 時：

不可暴露在超過 37°C 的環境。

不可微波。

藥品解凍之後，不可再冷藏或冷凍。

不可使用未完全解凍或回溫的 ARTISS (冷凍) (須呈現液體狀)。

藥品完全解凍且在準備接上給藥噴嘴之際，才可拿開針筒保護蓋。

ARTISS (冷凍) 的備藥方法 (解凍) 有下列二種方式：

室溫解凍法

所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	室溫 (置於包裝袋內)
2 mL	60 分鐘
4 mL	110 分鐘
10 mL	160 分鐘

包裝袋未開封且以室溫解凍時，產品可在 15-25°C 的環境中最多保存 14 天。

使用之前，須先將藥品加熱至 33-37°C：

包裝規格	培養箱 33 °C - 37 °C (置於包裝袋內)
------	----------------------------

2 mL	15 分鐘
4 mL	25 分鐘
10 mL	35 分鐘

快速解凍法

在無菌區域內進行水浴解凍

33°C - 37°C 無菌水浴法 – 將包裝內袋移至無菌區域，從包裝內袋中取出預裝針筒，並直接放入無菌水浴。檢查預裝針筒內裝物確實完全浸入水中。

水浴解凍所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	33°C - 37°C 無菌水浴 (去除包裝袋)
2 mL	5 分鐘
4 mL	5 分鐘
10 mL	12 分鐘

於無菌區域外使用水浴解凍

於雙層包裝袋中使用 33°C - 37°C 非無菌水浴解凍– 在無菌區域外，把預裝針筒留在雙層包裝袋中勿取出，直接進行水浴至所需時間。確保包裝袋在解凍過程中完全浸入水中。解凍完成後，取出包裝袋，將外袋的表面拭乾，然後把裝有預裝針筒的內袋移入無菌區域。

本方法所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	33°C - 37°C 非無菌水浴 (置於包裝袋內)
2 mL	30 分鐘
4 mL	40 分鐘
10 mL	80 分鐘

於無菌區域外使用培養箱解凍

於雙層包裝袋中使用 33°C - 37°C 培養箱解凍 – 將預裝針筒留在雙層包裝袋中勿取出，把包裝袋放入培養箱至所需時間。解凍後，自培養箱中取出包裝袋，然後把裝有預裝針筒的內袋移入無菌區域。

本方法所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	33°C - 37°C 保溫箱 (置於包裝袋內)
2 mL	40 分鐘
4 mL	85 分鐘
10 mL	105 分鐘

直到使用之前，解凍後之藥品都須儲存在 33 - 37°C 的環境。若產品已從原包裝袋中取出，或已加溫至 33 - 37°C，則必須在 12 小時內使用。

2.3 使用方法

Easyspray and Spray Set (未包含於本品包裝中) 或任何經衛生署認可適用於 ARTISS 的器材投予藥品時，應先閱讀各噴霧器材使用說明。配合使用之相關噴霧器材須為衛生署所核准且許可搭配本藥品使用之器材。

給藥前儘量維持創面乾燥。

確認欲給藥區域以外的身體部分被充分的覆蓋住，以避免在不需給藥的地方發生組織黏著。

塗上薄薄一層 ARTISS 以避免形成多餘的肉芽組織，並確保聚合的纖維蛋白粘合劑可逐漸被吸收。噴出的霧狀粘合膠須以畫圖上色的動作，由一邊抹向另一邊，以形成一層薄層。塗上纖維蛋白粘合劑的創面區域會呈現反光的色澤，未塗上纖維蛋白粘合劑的區域則保持原來的清晰能見度。噴上 ARTISS 後，應立刻把皮瓣或皮膚移植物貼上創面。在藥品聚合化之前，醫師最多有 60 秒的時間可以調整皮瓣或皮膚移植物。剛開始產品給藥的量應足以覆蓋住欲給藥的區域。視需要可在之前並未治療的小範圍區域重複給藥。接觸產品之前，請先以生理食鹽水潤濕手套，以避免產品附著。

貼上皮瓣或皮膚移植物且調整到理想位置之後，須輕輕按壓至少三分鐘，以確保 ARTISS 確實凝結並與周圍的組織緊密附著。凝結的纖維蛋白粘合劑約在給藥後二個小時達到最終粘合強度。

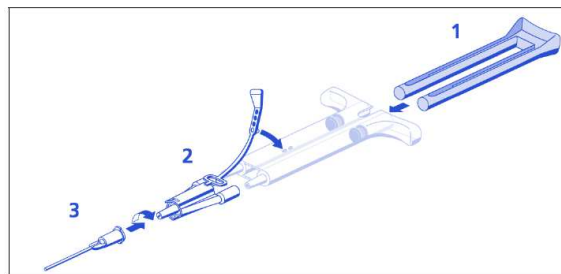
小傷口或皮膚移植物邊緣未能與創面粘合的部分，可利用 DUO Set 中所附的套管來給藥 (請參閱 **警語和注意事項** 一節之 **使用注意事項** (5.3))。如果施加非常少量(1-2 滴)的藥品，在預備給藥之前，先從套管擠出最初幾滴藥品並丟棄勿用，以確保蛋白粘合劑和凝血酶溶液充分混合。

冷凍：DUO Set 使用說明 (請見下圖一)

1. 將推進器 (plunger) 插入針筒 (barrel) 。
2. 將針筒的雙噴頭 (nozzle) 緊密套上連接埠 (joining piece) ，並把繫帶確實固定在針筒上。
3. 將給藥套管裝置在連接埠上。

若 ARTISS 給藥被中斷，則須在繼續給藥之前再及時更換新套管。

圖一
DUO SET A



針瓶和預裝針筒僅供單次使用。請丟棄未用完的藥品。

3. 劑型和劑量強度

ARTISS 由兩纖維蛋白粘合劑所組成，包括蛋白粘合劑溶液(人體)及凝血酶溶液(人體)，ARTISS 預裝針筒(冷凍)有 2mL、4mL 及 10mL 三種包裝規格(總容積)皆附有 DUO Set。

配製好的溶液或預裝針筒內成分包含：

蛋白粘合劑溶液

總蛋白質	96 – 125 mg/mL
纖維蛋白原	67 – 106 mg/mL
纖維蛋白分解抑制劑 (合成)	2250 – 3750 KIU/mL

其他成份包括：人類白蛋白 (human albumin) · 檸檬酸鈉 (tri-sodium citrate) · 組胺酸 (histidine) · 菸鹼醯胺 (niacinamide) · 聚山梨酯 80 (polysorbate 80) 及注射用水 (Water for Injection, WFI)。

凝血酶溶液

凝血酶 (人體)	2.5 – 6.5 units/mL*
氯化鈣	36 – 44 μmole/mL

其他成份包括：人類白蛋白 (human albumin) · 氯化鈉 (sodium chloride) 及注射用水 (Water for Injection, WFI)。

* 單位力價乃根據血液凝固分析 (clotting assay) 與內部參考標準比較結果而定。所採用的參考標準已事先根據世界衛生組織 (WHO) 公佈的凝血酶第二屆國際標準 01/580 (Second International Standard for Thrombin) 校正。是故，每一單位 (unit, U) 等同於一個國際單位 (International Unit, IU)。

4. 禁忌

4.1 血管內使用為禁忌。

切勿直接將 ARTISS 注射進入血管，否則可能造成致命的血栓栓塞情形。

4.2 抑肽酶過敏

本產品不可用於已知對抑肽酶 (aprotinin) · ARTISS 任何主要成份或賦形劑過敏的患者 (請參閱 **警語和注意事項** 一節之 **過敏 / 過敏或敏感反應** (5.1) · 以及 **不良反應** 一節之 **臨床試驗結果** (6.1))。

5. 警語和注意事項

5.1 過敏 / 過敏或敏感反應

使用 ARTISS 可能產生過敏 / 過敏或敏感反應。百特纖維蛋白粘合劑產品的上市後監測曾報告過有過敏案例 (< 1/10,000) (請參閱 **不良反應** 一節之 **上市後監測研究部分** (6.2))。在某些特別案例中，過敏反應演變成嚴重性的過敏 (anaphylaxis)。此類過敏反應尤其可能發生在一再地塗抹或重複施予 ARTISS 於同一部位，或使用 ARTISS 前患者曾先接受全身性抑肽酶投藥。然而即使第一次使用 ARTISS 未產生過敏反應，亦無法排除後續使用 ARTISS 或全身性抑肽酶投藥而發生過敏的可能性。過敏反應的症狀包括：潮紅、蕁麻疹、皮膚搔癢、噁心、血壓降低、心搏過速或心搏過慢、呼吸困難、嚴重低血壓、過敏性休克等。首次使用 ARTISS 的患者也有可能產生這些反應。

ARTISS 所含的抑肽酶具有抗纖維蛋白溶解的特性。抑肽酶是單體的多胜肽，已知與過敏反應有關。即使僅局部給予抑肽酶，仍然存有對抑肽酶過敏反應的風險，特別是之前已經接觸過抑肽酶的患者 (請參閱 **禁忌** 一節之 **抑肽酶過敏** (4.2))。

發生敏感或過敏反應時，應停止使用 ARTISS，並將手術視野 (surgical field) 上已塗抹且聚合的藥品清除。輕微的過敏反應可使用抗組織胺藥物緩解。嚴重的反應或與低血壓有關的反應必須立刻採用復甦治療。

5.2 空氣或氣體栓塞

使用有壓力調節器的噴霧器材投予纖維蛋白粘合劑時，過去曾發生空氣或氣體栓塞情形。發生原因顯示與噴霧器材使用時的壓力高於建議壓力，以及噴霧器過於靠近組織表面有關。

使用有壓力調節器的噴霧器材投予 ARTISS 時，應確保使用壓力設定在噴霧器材製造商建議的壓力範圍之內。若無特定的建議壓力範圍，則應避免壓力高於 20 – 25 psi。噴霧器應與組織面至少保持製造商建議的最短使用距離。若無特定的建議最短距離，則至少應與施藥表面組織保持 10-15 公分。考量空氣或氣體栓塞發生的可能性，使用 ARTISS 時，應監測患者的血壓、脈搏、血氧飽和濃度、潮氣末二氧化碳的變化。使用衛生主管機關核准的噴霧器材時，所使用的壓力務必在噴霧器材製造商建議的壓力範圍內。ARTISS 僅噴灑在視野可見的給藥區域。

5.3 使用注意事項

酒精、碘或重金屬離子溶液 (如：消毒液) 都可使蛋白粘合劑和凝血酶溶液變質。若使用這些溶液處理創面，則必須在投予 ARTISS 前將傷口沖洗乾淨，並盡可能使創面乾燥。

塗上薄薄一層 ARTISS。凝塊厚度過大，可能會延遲傷口自然癒合的過程。

5.4 人類血漿的感染風險

ARTISS 是由人類血漿製成，因此可能含有致病的感染原，例如病毒等。藥廠採取多種措施來降低經由此類產品傳播感染原的風險，包括篩檢捐血人是否曾接觸某些病毒、檢驗血液中是否含有特定病毒、針對特定病毒進行去活化和去除步驟。然而這些預防措施並不能完全排除此類產品傳染疾病的可能性。由於本產品是由人體血漿製造而成，故可能傳播感染原 (如：病毒)、未知或新興的病毒或病原；CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease) 病原在理論上亦有傳染可能。若醫師認為有疑似因本產品而造成感染傳播情形，應由醫師或醫療院所通知百特公司，聯絡電話：886-2-2378-5000。

某些病毒，如微小病毒 B19 型 (Parvovirus B19)，目前仍難以去活化或去除。微小病毒 B19 對懷孕婦女 (胎兒感染)、免疫功能低下者、紅血球增生患者 (如：溶血性貧血) 的影響最為嚴重 (請參閱 **使用於特殊族群** 一節之 **懷孕婦女** 部分 (8.1) 以及 **患者諮詢訊息** 一節 (17))。

6. 不良反應

在接受 ARTISS 治療的患者所發生的不良反應中，發生率高於 1% 的不良反應包括燒燙傷試驗中的植皮失敗，血腫和皮膚搔癢，以及臉部整形之除皺手術試驗中的血腫/血清腫。

6.1 臨床試驗結果

由於各臨床試驗執行條件的差異頗大，是故各藥品間的臨床試驗不良反應率並不能相互比較，亦不能用來反映實際的發生率。

燒燙傷和臉部整形之除皺手術的研究係為前瞻性、隨機、具對照組之多中心臨床研究，共有 298 位受試者。每一個研究受試者均有自己的對照組。所有接受治療的受試者均被納入安全分析。研究結果請參閱 **臨床研究** 一節 (14)。

表二所描述的資料反映出 4 個燒燙傷和臉部整形之除皺手術研究中暴露至 ARTISS 的情況

表二

研究族群之人口統計				
參數	燒燙傷		臉部整形之除皺手術	
	初始研究	驗證研究	初始研究	驗證研究
樣本大小(人)	40	138	45	75
性別				
男(%)	11 (27.5%)	44 (31.9%)	42 (93.3%)	71 (94.7%)
女(%)	29 (72.5%)	94 (68.1%)	3 (6.7%)	4 (5.3%)
年齡範圍(年)	6-55	1-63	43-70	40-71
給藥量 (平均值±標準差) (範圍 in mL)	2.9±1.64 (Range: 1.0 – 10.8)	2.7±1.9 (Range: 0.2 – 12.0)	2.32±0.95 (Range: 0.80 – 4.0)	2.58±1.17 (Range: 0.60 – 4.0)

傷燙傷研究中使用 ARTISS 的受試者發生高於 1% 的不良反應為植皮失敗(3%)、血腫(1%)和皮膚搔癢(1%)[n=178]。

臉部整形之除皺手術研究中使用 ARTISS 的受試者發生高於 1% 的不良反應為血腫/血清腫(4%)[n=120]。

脸部整形之除皺手術研究中有 3 位受試者經歷了嚴重不良反應(經驗)。2 位發生局部不良反應:術後 14 天在 ARTISS 治療的臉側確認傷口膿瘍,並經手術切開引流予以治療;一例是在標準照護(SoC)治療的臉側發生基底細胞癌。第 3 位受試者則在術後第 2 天發生脫水。

6.2 上市後監測研究

ARTISS 上市後的使用過程中已發現下列不良反應通報。由於這些反應是來自於族群大小不確定的自願性通報,並不總是能夠可靠地估計其發生頻率或建立與藥物接觸的因果關係。

已有通報因不當使用加壓的噴霧器材給予纖維蛋白粘合劑所造成的致命空氣栓塞。

有關錯誤使用噴霧裝置投予纖維蛋白粘合劑導致空氣栓塞的發生、同類效應(Class Effect):上市後監測曾發現有一例使用噴霧裝置投予他牌纖維蛋白粘合劑後致死的案例。在該案例中,醫護人員試圖以連結於壁面的噴霧裝置投予纖維蛋白粘合劑來止血,使用噴霧壓力高於噴霧器材製造商建議壓力。且該案例投藥時,噴霧器開口和流血部位間的距離小於建議應保持的最短距離。該患者發生致命的氣體栓塞。

百特的另一纖維蛋白粘合劑產品上市後監測研究曾接獲下列不良反應通報。ARTISS 也有可能發生這些不良反應。

免疫系統症狀: 過敏反應(anaphylactic responses)、過敏(hypersensitivity)

心臟症狀: 心搏過慢、心搏過速

呼吸、胸部、縱膈方面症狀: 呼吸困難

腸胃症狀: 噁心

皮膚和皮下組織症狀: 蕁麻疹

一般性與給藥部位症狀: 潮紅、癒合不良、水腫、發熱

受傷、中毒和程序併發症：血清腫

7.藥物交互作用

含有氧化纖維素的製劑可能降低 ARTISS 的效能因此不應作為載體材料。本產品未進行任何交互作用研究。

8.使用於特殊族群

8.1 懷孕婦女

C 級懷孕用藥 (Pregnancy Category C)

本產品未進行動物生殖研究。至於 ARTISS 是否會對懷孕婦女之胎兒造成影響，或是否會影響生殖能力，仍屬未知。有些病毒，如微小病毒 B19，目前仍難以去除或去活化。微小病毒 B19 對懷孕婦女有嚴重影響 (胎兒感染)。故僅在醫療上必須時，才可對懷孕婦女使用 ARTISS。

8.3 哺乳母親

本藥品是否會進入人類乳汁仍屬未知。考量許多藥品會滲入乳汁，故對哺乳母親使用 ARTISS 應特別小心。

8.4 兒童患者

臨床試驗結果顯示，ARTISS 對兒童患者 (1-16 歲) 的療效和安全性與對成人患者無異。

8.5 老年患者

面部除皺臨床研究中有 13 位 65 歲以上 (65 - 71 歲) 的受試者以 ARTISS 進行治療。此族群並未進行獨立評估。

10.用藥過量

為避免多餘肉芽組織的形成，並確保聚合的纖維蛋白粘合劑能逐漸吸收，僅塗上薄薄一層 ARTISS 即可 (請參閱 **劑型和用法** 一節之 **使用方法 (2.3)**)。

11.產品描述

“百特”愛締絲低溫冷凍密合劑溶液【“Baxter” Artiss solution for Sealant】，經蒸汽加熱 (vaper heated)、有機溶劑消毒 (SD treatment)。本產品是由混合人體血漿製成的纖維蛋白粘合劑，具二種不同組成：人體蛋白粘合劑和凝血酶。本產品的二種組成混合時，可模擬血液凝結機轉 (coagulation cascade) 的最後步驟。

人體蛋白粘合劑 (Sealer Protein, Human)

人體蛋白粘合劑是由混合人體血漿製成，為一無菌、無致熱原、經蒸汽加熱 (vaper heated) 和有機溶劑消毒 (SD treatment) 處理的製劑。人體蛋白粘合劑有二種產品類型，分別為：需使用纖維蛋白分解抑制溶液 (合成) 調配的冷凍乾燥【濃縮蛋白粘合劑】粉末，和預裝入雙腔室針筒一側的冷凍液製劑 (1)。人體蛋白粘合劑的主成分為纖維蛋白原 (fibrinogen)。本產品組成含有抑肽酶 (Aprotinin)。抑

肽酶是一種纖維蛋白分解阻斷劑，可延遲纖維蛋白分解。抑肽酶(合成)的原料是採用完全非人類/非動物來源，以固相合成法製造而成。

人體凝血酶 (Thrombin, Human)

人體凝血酶是由混合人體血漿製成，為一無菌、無致熱原、經蒸汽加熱 (vaper heat treated)和有機溶劑消毒 (SD treatment) 處理的製劑。人體凝血酶有二種產品類型，分別為：需使用氯化鈣溶液調配的冷凍乾燥製劑，和預裝入雙腔室針筒一側的冷凍液製劑 (2)。

人體蛋白粘合劑和人體凝血酶使用的混合人體血漿均來自美國合法捐血中心。製造過程中採取的蒸熱和有機溶劑消毒 (SD treatment) 處理程序，已證明能顯著的減少血液中病毒。然而，目前尚未有任何方法可以完全清除人類血漿衍生品中的病毒感染(請參閱下面 **病毒清除** 以及 **警語和注意事項** 一節之 **人類血漿的感染風險 (5.4)**)。

病毒清除

ARTISS 之製程包括減少病毒傳播風險的步驟。濃縮蛋白粘合劑和凝血酶製劑的製造過程中特別進行蒸汽加熱和有機溶劑消毒處理，並從半成品中各自抽出樣本進行確效試驗。抽出的樣本首先加入已知效價的庫存病毒懸液，然後按照一般製程條件的步驟處理。加入的庫存病毒懸液包括 HIV、HBV、HCV、HAV 和人類微小病毒 B19。

各測試病毒在製造步驟中的病毒縮減係數 (Reduction Factor，以 \log_{10} 對數值表示) 如表三所示。

表三

蛋白粘合劑					
病毒去除及 / 或去活化縮減係數 (Reduction Factor)					
製造步驟	測試病毒之平均縮減係數 (\log_{10})				
	HIV-1	HAV	BVDV	PRV	MMV
初期製造步驟	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.7
有機溶劑消毒 (S/D treatment)	>5.3	n.d.	> 5.7	>5.9	n.d.
蒸熱處理 (VHT)	>5.5	>5.6	> 5.7	>6.7	1.2
整體縮減係數	>10.8	>5.6	>11.4	>12.6	3.9
凝血酶					
病毒去除及 / 或去活化縮減係數 (Reduction Factor)					
製造步驟	測試病毒之平均縮減係數 (\log_{10})				
	HIV-1	HAV	BVDV	PRV	MMV
凝血酶前驅物之大量偵測	3.2	1.5	1.8	2.5	1.2
蒸熱處理 (VHT)	> 5.5	> 4.9	> 5.3	>6.7	1.0
有機溶劑消毒 (S/D treatment)	> 5.3	n.d.	> 5.5	> 6.4	n.d.

離子交換層析 (IEC)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.6
整體縮減係數	>14.0	> 6.4	>12.6	>15.6	5.8

n.d. = 未檢出 (not determined)

HIV-1 : Human immunodeficiency virus 1 , 人類免疫缺陷第一型病毒 ; **HAV** : Hepatitis A virus , A 型肝炎病毒 ; **BVDV** : Bovine viral diarrhea virus , 牛病毒性下痢病毒 , 作為 C 型肝炎病毒模型 ; **PRV** : Pseudorabies virus , 假性狂犬病病毒 , 在 B 型肝炎病毒中選作為具套膜的 DNA 病毒模型 ; **MMV** : Mice minute virus , 小鼠微小病毒 , 作為微小病毒 B19 模型。

此外 , 人類微小病毒 B19 亦用來研究上游凝血酶前驅物之大量偵測步驟、蛋白粘合劑早期製造步驟、凝血酶及蛋白粘合劑的蒸熱步驟。採用定量 PCR 法獲得的預測縮減係數 (log) 分別為 : 凝血酶前驅物大量取得步驟 : 1.7、蛋白粘合劑早期製造步驟 : 3.4 , 以及凝血酶 / 蛋白粘合劑的蒸熱步驟 : > 4 / 1.0。

請參閱 **劑型和劑量強度(3)**。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

混合人體蛋白粘合劑和人體凝血酶的過程中 , 此兩個成分模擬血液凝固一系列機轉的最後階段 , 可溶性纖維蛋白原轉化成纖維蛋白 , 用以粘合創面和皮瓣或移植皮膚。因為低濃度凝血酶之故 , ARTISS 的初始聚合過程大約需 60 秒。給藥後長達 2 小時 , 纖維蛋白凝塊仍持續強化。

在創面噴霧給予 ARTISS 提供了皮瓣或皮膚移植完整的表面附著。完整的表面附著可減低創面與覆蓋組織之間的死角區域。消除死角可防止活動時的剪切刺激以及減少皮膚下可容納液體積聚的空隙。

12.2 藥物藥效學

凝血酶是一種高度特異性的蛋白酶 , 可將人體纖維蛋白粘合劑中的纖維蛋白原轉換成纖維蛋白 (請參閱 **藥物動力學**一節 (12.3))。作為纖維蛋白溶解抑制劑的抑肽酶 (合成) 是一種多價蛋白酶抑制劑 (polyvalent protease inhibitor) , 可預防纖維蛋白過早降解。游離抑肽酶與其代謝物在體內的半生期為 30-60 分鐘 , 經由腎臟排除。一項臨床前試驗 , 研究其他纖維蛋白粘合劑產品對由心血管手術體外循環引起的纖維蛋白溶解所產生的影響 , 結果發現在製劑成分中加入抑肽酶 , 可在纖維蛋白溶解環境中 , 提升纖維蛋白凝塊對降解作用的抗力。

12.3 藥物動力學

本產品未執行藥物動力學研究。由於 ARTISS 僅為局部用藥 , 故應不致有全身性暴露或散佈至其他器官或組織的情形。

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變性、生殖能力受損

本產品未進行長期的動物致癌性研究和對生殖能力影響的研究。

14. 臨床研究

14.1 燒燙傷(皮膚移植)

有關研究 ARTISS 用於燒燙傷病患粘合整張分層皮瓣移植而進行的臨床試驗，其試驗設計具有前瞻性、隨機、對照、評估者盲性、多中心試驗等特性。參與試驗的 138 位患者在燒燙傷口切除乾淨後，由醫師選定二處可相對照的投藥部位，其中一個部位使用釘針 (對照組)，另一個部位使用 ARTISS。於皮膚移植手術中在選定的創面部位只使用試驗產品一次。

估計所有燒燙傷總體表面積 (TBSA) 之平均值 \pm 標準差為 $13.6 \pm 9.2\%$ 。估計需要進行皮膚移植的 TBSA 平均值 \pm 標準差為 $8.0 \pm 6.9\%$ 。使用 ARTISS 部位的 TBSA 之平均值 \pm 標準差為 $1.7 \pm 0.8\%$ ，使用釘針部位的 TBSA 之平均值 \pm 標準差為 $1.7 \pm 0.7\%$ 。以燒燙傷皮層厚度區分，138 位接受治療的患者中有 106 位 (76.8%) 為全層皮 (full thickness)，32 位 (23.2%) 為部分層皮 (partial thickness)。安全分析群體樣本包括所有 138 位接受治療之受試者，但由於有 11 位受試者缺乏主要試驗指標 (primary endpoint) 之評估，所以意圖治療 (intend to treat, ITT) 人數修正為 127 人。在 127 位 ITT 受試者中，使用 ARTISS 部位之 28 天內傷口完全癒合率為 43.3%，使用釘針部位為 37%。1-6 歲的受試者族群中 (N=18)，使用 ARTISS 和釘針部位之 28 天內傷口完全癒合率為 72%，7-18 歲的受試者族群中 (N=19)，使用 ARTISS 部位之 28 天內傷口完全癒合率為 32%，使用釘針部位為 26%，18 歲以上的受試者族群中 (ITT)，使用 ARTISS 部位之 28 天內傷口完全癒合率為 40%，使用釘針部位為 32%。ARTISS 與釘針差異的 97.5% 信賴區間下限值為 -0.029。按計畫書群體 (per protocol population, PP) 的分析也有類似結果：106 位 PP 受試者中，使用 ARTISS 部位之 28 天內傷口完全癒合率為 45.3%，使用釘針部位為 39.6%；ARTISS 與釘針差異的 97.5% 信賴區間下限值為 -0.041。以 97.5% 單尾檢定 28 天內傷口完全癒合情形，發現 ARTISS 和釘針癒合成功率差異的 97.5% 信賴區間下限值大於預設極限值 -0.1，證明不論是 ITT 或 PP 族群，ARTISS 的效果並不遜於釘針效果。

14.2 臉部整形之除皺手術(皮瓣)

有 2 項研究 ARTISS 用於臉部整形之除皺手術粘合皮瓣的前瞻性、隨機、對照、多中心之臨床試驗。初始研究的 45 位受試者和驗證研究的 75 位受試者，將臉部劃分成一側的臉以標準照護 (Standard of Care, SoC) 並輔以 ARTISS 進行治療，而另一側的臉僅接受標準照護，只以釘針和縫線封合；因此每一位受試者均參加雙組試驗 (ARTISS 和 SoC)。

75 位受試者所進行的驗證研究，主要試驗指標為收集每一側臉在手術後 24 小時 (+4 小時) 的總引流量。評估發生在每一側的臉部之血腫和血清腫、比較臉部兩側的水腫情形、每一側臉相較於基線的皮膚靈敏度的變化、以及受試者的喜好為次要試驗指標。

在這兩項試驗中，一個標準化的引流裝置會在皮瓣封合前置放於臉的每一側，所有受試者每側的臉之引流量均會加以比較。不允許使用壓力敷料。

驗證研究中主要試驗指標的結果呈現在表四 a。

表四 a

驗證研究中術後 24 小時引流量的比較			
臨床研究 (n=75)	使用 ARTISS 部位的引流量 (平均值 \pm 標準差) (mL)	使用標準照護的部位引流量 (平均值 \pm 標準差) (mL)	P 值

驗證研究	7.7±7.4	20.1±11.3	<0.0001
------	---------	-----------	---------

觀察到具有統計意義之引流量的差異，支持以 ARTISS 治療的臉側。

初始研究中，每一側臉部手術後 24 小時的引流量為次要試驗指標，結果呈現在表四 b。

表四 b

初始研究中術後 24 小時引流量的比較		
臨床研究 (n=45)	使用 ARTISS 部位的引流量 (平均值±標準差) (mL)	使用標準照護的部位引流量 (平均值±標準差) (mL)
初始研究	11.5±13.7	26.8±24.0

針對 2 項試驗中全部 120 位受試者進行綜合分析血腫/血清腫之發生率。比較在 ARTISS 治療的部位或標準照護部位發生血腫/血清腫之受試者的比例，如表五所示。

表五

發生血腫/血清腫				
臨床研究	ARTISS n (%)	標準照護 n (%)	兩側臉側 n (%)	總數 n (%)
初始研究	0	9(20%)	0	9(20%)
驗證研究	2(2.7%)	5(6.7%)	3(4%)	10(13.3%)

16. 藥品供應 / 儲存和處理方法

ARTISS 的產品規格和包裝為：

表六

包裝規格	NDC 編號
	ARTISS 預裝針筒 (冷凍) 附 DUO Set
2 mL	0944-8503-02
4 mL	0944-8503-04
10 mL	0944-8503-10

請參閱 **劑型和劑量強度**一節之包裝內容(3.2)。

儲存

請將 ARTISS 存放在原包裝紙盒內，以避免光線。產品過期後不可使用。若產品任何組成之包裝有破損情形，請丟棄勿用。

ARTISS 預裝針筒 (冷凍)

長期：請保存在-20°C 以下的環境。

短期：室溫解凍：未開封的包裝袋在室溫下解凍後，可在室溫環境 (15 – 25°C) 最多保存 14 天 (從冷凍庫取出後起算)。

快速解凍：一直到使用前，產品須維持在 33 – 37°C 之間。若產品已從原包裝袋中取出，或已加熱至 33 – 37°C，則必須在 12 個小時內使用。

解凍之後，不可再冷藏或冷凍。不可微波。

17.患者諮詢訊息

由於本產品是由人類血漿製成，醫師應與患者討論治療風險和利益。

微小病毒 B19 對懷孕婦女 (胎兒感染)、免疫功能低下者、紅血球增生患者 (如：溶血性貧血) 的影響最為嚴重。應指示病患，若出現 B19 病毒感染症狀時 (發熱、昏睡、發冷和流鼻水，在二個星期之後有發疹、關節痛情形) 須向醫師諮詢 (請參閱 *使用於特殊族群* 一節之 *懷孕婦女*(8.1))。

百特醫療公司

Westlake Village, CA 91362 USA

美國證照號碼. 140

本產品受到美國專利保護，美國專利號碼 5,962,405 和 6,579,537

BAXTER，ARTISS，EASYSPRAY，FIBRINOTHERM 和 DUPLOECT 為百特公司所有的註冊商標。

衛署菌疫輸字第 000902 號

本藥限由醫師使用

藥商：百特醫療產品股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段 216 號 15 樓

製造廠名稱：Baxter AG

製造廠廠址：Industriesstrasse 67, A-1220 Vienna, Austria