

CSL Behring

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 250 國際單位

Afstyla 250 IU

衛部菌疫輸字: 第 001102 號

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 500 國際單位

Afstyla 500 IU

衛部菌疫輸字: 第 001103 號

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 1000 國際單位/2000 國際單位

Afstyla 1000 IU/ 2000 IU

衛部菌疫輸字: 第 001104 號

本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 250 國際單位 (粉末與溶劑)

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 500 國際單位 (粉末與溶劑)

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 1000 國際單位 (粉末與溶劑)

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 2000 國際單位 (粉末與溶劑)

2. 定性和定量組成

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 250 國際單位 (粉末與溶劑)

每小瓶一般含 250 國際單位、重組、單鏈第八凝血因子 (rVIII-SingleChain, 國際非專利藥品名稱為 lonoctocog alfa)。以 2.5 毫升清水回溶後, 注射劑含 100 國際單位/毫升的重組、單鏈第八凝血因子。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 500 國際單位 (粉末與溶劑)

每小瓶一般含 500 國際單位、重組、單鏈第八凝血因子 (rVIII-SingleChain, 國際非專利藥品名稱為 lonoctocog alfa)。以 2.5 毫升清水回溶後, 注射劑含 200 國際單位/毫升的重組、單鏈第八凝血因子。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 1000 國際單位 (粉末與溶劑)

每小瓶一般含 1000 國際單位、重組、單鏈第八凝血因子 (rVIII-SingleChain, 國際非專利藥品名稱為 lonoctocog alfa)。以 2.5 毫升清水回溶後, 注射劑含 400 國際單位/毫升的重組、單鏈第八凝血因子。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 2000 國際單位 (粉末與溶劑)

每小瓶一般含 2000 國際單位、重組、單鏈第八凝血因子 (rVIII-SingleChain, 國際非專利藥品名稱為 lonoctocog alfa)。以 5 毫升清水回溶後, 注射劑含 400 國際單位/毫升的重組、單鏈第八凝血因子。

藥效強度 (國際單位) 以歐洲藥典呈色分析法(chromogenic assay)決定。安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的比活性為 7400 – 16000 國際單位/毫克蛋白質。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑是一種在中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中製造的單鏈重組人類第八凝血因子。它的結構是幾乎移除野生型全長第八凝血因子之 B 結構區塊 (domain) 以及鄰接酸性 a3 結構區塊的 4 個胺基酸（也就是移除第八凝血因子全長的 765~1652 胺基酸）。

移除上述區塊後，新形成的第八凝血因子重鏈和輕鏈之間鏈結產生了新的 N 糖化位置。由於存在於野生型全長第八凝血因子 B 結構區塊與鄰近 a3 結構區塊間的 furin 酵素切位已被移除，安友凝基因工程第八凝血因子由細胞表現出來為單鏈第八凝血因子分子。

具有已知效果的賦形劑：

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 250、500 和 1000 國際單位（2.5 毫升溶劑）
每小瓶含鈉 17.5 毫克（0.76 毫莫耳）。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 1500、2000、2500 和 3000 國際單位（5 毫升溶劑）
每小瓶含鈉 35 毫克（1.52 毫莫耳）。

賦形劑的完整清單，請見第 6.1 節。

3. 劑型

凍晶注射劑粉末和溶劑。

白色或淺黃色粉末，或易碎塊狀物，以及澄清、無色注射劑用溶劑。

酸鹼值：6.6 - 7.3

滲透壓：500 – 600 毫滲透莫耳／公斤

4. 臨床特色

4.1 治療適應症

罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療和預防法。

4.2 劑量學和給藥方法

治療應在有血友病治療經驗的醫師監督下進行。

先前未經治療的病人

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑對先前未經治療病人的安全性和療效尚未建立，也無相關資料。

治療監測

治療療程期間，建議適當地確認第八凝血因子的濃度，以做為決定給藥劑量以及重複注射頻率的指引。每位病人對第八凝血因子的反應可能不同，顯示不同的半衰期和復原期。依體重給予劑量時，可能需要為體重過輕或體重過重的人進行調整。特別是有重大手術的介入，透過凝固分析 (coagulation analysis)（血漿第八凝血因子活性）進行精準監測替代療法是不可或缺的。

使用體外部分凝血活酶時間（aPTT）為主的單步驟凝固測定法(one-stage clotting assay)決定病人血液檢體中的第八凝血因子活性時，血漿第八凝血因子活性的結果會同時明顯受到部分凝血活酶時間試劑種類和該測定法使用之參考標準的影響。而且，根據歐洲藥典得知依據部分凝血活酶時間的單步驟凝固測定法和呈色分析法(chromogenic assay)，也可能得到明顯不同的結果。這在變更實驗室和/或變更用於測定法的試劑時特別重要。

接受安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑治療的病人，都應監測其血漿第八凝血因子的活性，可使用呈色分析法或單步驟凝固測定法，以做為給藥劑量和重複注射頻率的指引。呈色分析法的結果最能精確反映安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的臨床止血效能，因此為優選測量法。與呈色分析法的結果相比，單步驟凝固測定法的結果會低估約45%的第八凝血因子活性濃度。若使用單步驟凝固測定法，必須將該結果乘以轉換係數2，以確定病人第八凝血因子的活性濃度。

劑量學

替代療法的劑量和時間視第八凝血因子缺乏的嚴重程度、出血位置和程度，以及病人的臨床狀況而定。

給予之第八凝血因子的單位數以國際單位（IU）表示，這與目前世界衛生組織針對第八凝血因子產品的標準有關。血漿中第八凝血因子的活性則是以百分比（相對於正常人類血漿）或最好是以國際單位（相對於血漿中第八凝血因子的國際標準）表示。

一國際單位（IU）的第八凝血因子活性等同於一毫升正常人血漿中的第八凝血因子量。

效價評定(potency assignment)是以受質呈色分析法(chromogenic substrate assay)決定。血漿第八凝血因子的濃度能用呈色分析法或單步驟凝固測定法進行監測。

需要時治療(on demand treatment)

所需第八凝血因子的劑量計算以經驗決定，每公斤體重給予1國際單位的第八凝血因子，能提高2國際單位/100毫升(IU/dL)血漿中的第八凝血因子活性。所需第八凝血因子的劑量以下列公式進行計算：

劑量（IU）＝體重（kg）×欲增加的第八凝血因子（IU/dL或正常值%）×0.5（每增加一單位IU/dL所需的IU/kg）

給藥量和給藥頻率應一直依個別案例的臨床效果而定。

在出現下列出血事件的情況下，病人血漿第八凝血因子活性不應低於下列的建議活性濃度（正常值%或 IU/dL，下表能做為出血事件和手術的劑量指引：

出血程度 / 手術類型	所需的第八凝血因子濃度（%）（IU/dL）	給藥頻率（小時）/治療時間（天）
出血		
早期關節積血、肌肉出血或口腔出血	20 - 40	每 12 至 24 小時重複注射至少 1 天，直到出血事件的疼痛得到解決或治癒。
更廣泛的關節積血、肌肉出血或血腫	30 - 60	每 12 至 24 小時重複注射，為期 3 至 4 天或更久，直到疼痛和急性失能得到解決。
危及生命的出血	60 - 100	每8至24小時重複注射，直到威脅已解除。
手術		

小手術，包括拔牙	30 - 60	每24小時注射一次，至少1天，直到治癒。
重大手術	80 - 100 (術前和術後)	每8至24小時重複注射，直到傷口適當癒合；接著至少另外治療7天，以維持第八凝血因子有30%至60% (IU/dL) 的活性。

預防出血:

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的建議起始療程為 20 至 50 國際單位/公斤，每週給藥 2 至 3 次。該療程可能會根據病人的反應進行調整。

兒科病人

兒童（未滿 12 歲）的安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑建議起始療程為每公斤 30 至 50 國際單位，每週給藥 2 至 3 次。未滿 12 歲的兒童具較高藥物清除率，可能需要更頻繁給藥或更高給藥劑量。

針對 12 歲或以上的青少年，劑量建議與成人相同（請參見第 5.2 節）。

老年人

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的臨床研究未納入超過 65 歲的受試者。

給藥方法

靜脈內給藥。

回溶的製劑應以病人覺得舒服的速度緩慢進行注射，最快不得超過 10 毫升/分鐘。針對給藥前本藥品的回溶說明，請見第 6.6 節。

4.3 禁忌症

對活性物質或任何列於第 6.1 節之賦形劑過敏。

已知對倉鼠蛋白質有過敏反應。

4.4 特殊警告和使用注意事項

過敏

過敏類型、過敏反應(hypersensitivity reactions)可能都與安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑有關。本藥品含有微量倉鼠蛋白。若出現過敏症狀，建議病人應立即中止使用本藥品，並與其醫師聯繫。應告知病人過敏反應的早期症狀，包括蕁麻疹(hives)、全身性蕁麻疹(urticarial)、胸悶、喘鳴、低血壓和過敏性反應(anaphylaxis)。

針對先前曾發生過敏反應的病人，應考慮在給予本品前給予適當的藥物。

若發生休克，應執行休克的標準藥物治療。

抑制劑

第八凝血因子中和抗體（抑制劑）的形成是在處理A型血友病病人過程中的已知併發症。這些抑制劑通常為抗第八凝血因子促凝固活性的免疫球蛋白（IgG），其中血漿中的濃度以修正過的測量法進行定量，單位為Bethesda Units（BU）/毫升。發生抑制劑的風險與疾病的嚴重程度和第八凝血因子的曝露相關。這種風險在第一次曝露前20天最高。在罕見個案中，抑制劑可能在第一次曝曬100天後形成。

從一種第八凝血因子藥品換至另一種藥品時，先前曾曝露超過100天，且已形成抑制劑的病人，會變成反覆形成抑制劑（低效價）的個案。

產生抑制劑的臨床相關性視抑制劑的效價而定；與高效價抑制劑相比，短暫存在或持續存在之低效價抑制劑有較低的臨床反應不足風險。

整體而言，所有接受第八凝血因子藥品治療的病人應謹慎接受監測，以適當的臨床觀察和實驗室檢測是否形成抑制劑。若未達到預期的血漿第八凝血因子活性濃度，或無法以適當劑量控制出血，應測試是否有第八凝血因子抑制劑的存在。有高濃度抑制劑的病人，第八凝血因子療法也許無效，因此應考慮使用其他治療選項。處置這類病人時應遵循有照護血友病病人和第八凝血因子抑制劑病人經驗的醫師之指示。

監測實驗室測試

若使用單步驟凝固測定法，必須將該結果乘以轉換係數 2，以確定病人第八凝血因子的活性濃度（參見第 4.2 節）。

心血管事件

針對已有心血管風險因子的病人，第八凝血因子替代療法可能會增加其心血管風險。

導管相關併發症

若需要置入中央靜脈裝置（central venous access device, CVAD），應考量中央靜脈裝置相關併發症的風險，包括局部感染、菌血症和導管位置血栓形成。

鈉含量

本藥回溶後，含鈉量達每毫升 7 毫克（0.3 毫莫耳），這在控制鈉飲食的病人需納入考量。

使用紀錄

強烈建議每次給予病人安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑時，都應紀錄藥品的名稱與批號，以維持病人和藥品批號間的連結。

兒科病人

列出之警告和注意事項同時適用於成人與兒童。

4.5 與其他藥品相互作用，以及其他相互作用方式

人類第八凝血因子藥品與其他藥品無相互作用被報導。

4.6 生育力、懷孕和哺乳

尚未進行第八凝血因子的動物生殖研究。由於女性很少罹患 A 型血友病，懷孕和哺乳期間第八凝血因子的使用經驗無法得知。因此，只能在有明確適應症時才能在懷孕和哺乳期間使用第八凝血因子。

4.7 對駕車和使用機器能力的影響

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑不會影響駕車和使用機器的能力。

4.8 不良反應

安全性資料的總結

使用第八凝血因子藥品很少會觀察到過敏或過敏反應（可能包括注射部位血管性水腫、灼燒感和刺痛感、畏寒、發紅、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血壓、嗜睡、噁心、心神不寧、心跳加速、胸悶、麻刺感、嘔吐和喘鳴）和某些個案可能會惡化成嚴重過敏反應（包括休克）。

接受過第八凝血因子(包括安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑)治療的 A 型血友病病人可能會形成中和抗體（抑制劑）。若形成這種抑制劑，這種情形會以臨床反應不足呈現。這種情況下，建議與專門的血友病中心聯繫。

不良反應的列表清單

下表是藥事管理醫學字典的系統器官分類（SOC 和首選術語）。下表針對曾接受過治療之嚴重 A 型血友病病人的頻率，是從已完成的臨床試驗觀察而來的。

根據下列常規，頻率以每位病人進行評估：非常常見（≥1/10）、常見（≥1/100 至 <1/10）、不常見（≥1/1,000 至 <1/100）、罕見（≥1/10,000 至 <1/1,000）、非常罕見（<1/10,000）和未知（無法從已知的資料進行估計）。

藥事管理的醫學字典系統器官分類	不良反應	頻率
血液和淋巴系統的異常	第八凝血因子抑制	不常見 (PTPs) *
免疫系統的異常	過敏	常見
神經系統的異常	頭暈	常見
	感覺異常	常見
皮膚和表皮組織的異常	皮疹	常見
	紅斑	不常見
	搔癢	不常見
一般疾病和注射部位狀況	發燒	常見
	注射部位疼痛	不常見
	畏寒	不常見
	感覺熱	不常見

*頻率以所有第八凝血因子產品針對嚴重 A 型血友病病人的研究為主。PTPs = 先前接受過治療的病人。

兒科病人

兒科病人和成人病人間，並無觀察到針對年齡的不良反應差異。

懷疑有不良反應的報告

許可藥品後，通報懷疑有不良反應是很重要的，它能持續監測藥品的益處／風險平衡。醫療保健專業人員被要求透過全國藥物不良反應通報系統(電話:02-23960100)，通報所有懷疑的不良反應。

4.9 用藥過量

在一項完整的臨床試驗中，有一位接受超過兩倍處方劑量安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑治療的病人出現被認為與安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑無關，但是可能與併用止痛劑有關的頭暈、感覺熱和發癢。

5. 藥理學特性

5.1 藥效動力學特性

藥物療法組：止血藥：血液第八凝血因子。

ATC 編號：B02BD02

作用機轉

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑（國際非專利藥品名稱：lonoctocog alfa）是一種重組人類蛋白質，能取代有效止血所需但缺失之第八凝血因子。安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑是一種具有截斷式 B 區域的單鏈多肽，使第八凝血因子的重鏈和輕鏈以共價鍵形式結合。與全長的重組第八凝血因子相比，安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑對於溫韋伯氏因子（VWF）具有較高的親合力。溫韋伯氏因子能穩定第八凝血因子並保護其不被降解。活化態安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑之氨基酸序列與內生性活化態第八凝血因子完全相同。

藥效動力學效果

第八凝血因子/溫韋伯氏因子複合物含有兩個分子（第八凝血因子和溫韋伯氏因子），具有不同的生理功能。當為血友病的病人進行輸注時，第八凝血因子會與溫韋伯氏因子在病人的血液循環中進行結合。活化態第八凝血因子可做為活化態第九凝血因子的輔因子，加速第十凝血因子轉換成活化態第十凝血因子。活化態第十凝血因子會將凝血酶原轉換成凝血酶。凝血酶接著會將纖維蛋白原轉換成纖維蛋白，以形成血液凝固。

A 型血友病是一種因第八凝血因子濃度下降的性聯遺傳血液凝固疾病，會造成自發性或是意外性或手術外傷造成的關節、肌肉或內臟大量出血。透過替代療法，血漿中的第八凝血因子濃度會上升，因此能短暫矯正凝血因子缺乏的問題，並矯正出血的傾向。

臨床療效和安全性

12 – 65 歲的青少年與成人病人

1001 試驗闡明了在預防療法中預防出血事件的療效和安全性，以及控制出血事件和手術期間處置的止血療效。本研究納入 175 位先前接受過治療，罹患嚴重 A 型血友病病人（年齡介於 12 至 65 歲）（其中納入 1 位受試者年齡超過 60 歲）共累積單鏈重組第八凝血因子 14,306 的曝露天數(EDs)。無病人產生抑制劑或出現過敏反應(anaphylactic reaction)。

預防出血：146 位被分配至預防療法的受試者中（年度出血率的中位數為 1.14（四分位間距：0.0, 4.2）），79 位（54%）被分配至接受每週三次的治療劑量，而 47 位（32%）被分配至接受每週兩次的治療劑量。接受每週 2 和 3 次預防治療劑量的病人，每次注射需要分別接受 35 和 30 國際單位/公斤的中位數劑量，其中所有預防療法的年度消耗量中位數為 4,283 國際單位/公斤·年。

出血的治療：研究 1001 期間觀察到 848 件出血事件中，93.5% 以兩次或更少次的注射進行控制。用於治療出血事件的中位數劑量為 34.7 國際單位/公斤。

手術期間的處置（手術預防法）：研究 1001 總共在 13 位受試者中進行了 16 次重大手術。手術預防法中單鏈重組第八凝血因子在所有手術的止血療效被評為優異或良好。本手術組並未納入未滿 18 歲的兒科受試者。

未滿 12 歲的兒科病人

3002 試驗總共納入 84 位先前曾接受過治療之未滿 12 歲的病人（其中 35 位未滿 6 歲，49 位為 6 歲但未滿 12 歲）。研究參與者共累積單鏈重組第八凝血因子 5,239 的曝曬天數(EDs)。無病人產生抑制劑或出現過敏反應(anaphylactic reaction)。

個別預防：80 位接受預防療法的病人中（年度出血率的中位數為 3.69（四分位間距：0.00, 7.20）），43 位（53%）被分配至接受每週兩次的治療劑量，而 24 位（30%）被分配至接受每週三次的治療劑量。接受每週 2 和 3 次預防治療劑量的病人，每次注射需要分別接受 35 和 32 國際單位/公斤的中位數劑量，其中所有預防療法的年度消耗量中位數為 4,109 國際單位/公斤·年。

出血的治療：研究3002期間觀察到的347件出血事件中，95.7%以兩次或更少次的注射進行控制。用於治療出血事件的中位數劑量為 27.6國際單位/公斤。

5.2 藥物動力學特性

成人病人

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的藥動學於 81 位先前接受過治療，且被診斷罹患嚴重 A 型血友病，第八凝血因子<1%，年齡介於 18-60 歲，接受 50 國際單位/公斤靜脈內注射的成人病人進行評估。

藥動學參數以受質呈色分析法測得之血漿第八凝血因子活性為主(此法與單步驟凝固測定法決定之第八凝血因子活性的差異，請參見第 4.2 節)。首劑後 3~6 個月的重複劑量藥動學資料可和給予第一劑時的藥動學資料相似。

注射單一劑量 50 國際單位/公斤的安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑後的藥動學參數 – 受質呈色分析法：

藥動學參數	重組、單鏈第八凝血因子 50 國際單位/公斤 (81 人) 平均值 (變異係數%) 中位數 (最小值, 最大值)
IR (國際單位/100 毫升) / (國際單位/公斤)	2.00(20.8) 1.99(0.868, 2.90)
C _{max} (國際單位/100 毫升)	106(18.1) 106(62.4, 151)
AUC _{0-inf} (國際單位*小時/100 毫升)	1960(33.1) 1910(932, 4090)
t _{1/2} (小時)	14.2(26.0) 13.7(7.54, 23.9)
MRT (小時)	20.4(25.8) 20.2(10.8, 35.1)
CL (毫升/小時/公斤)	2.90(34.4) 2.67(1.26, 5.79)
V _{ss} (毫升/公斤)	55.2(20.8) 53.2(32.4, 99.6)

IR = 注射後 30 分鐘的增量恢復值；C_{max} = 最大濃度；AUC_{0-inf} = 第八凝血因子活性-時間曲線，外推到無限大的曲線下面積；t_{1/2} = 半衰期；MRT = 平均滯留時間；CL = 80 位受試者體重校正後的清除率；V_{ss} = 體重校正後的穩定狀態分布體積。IR 和 C_{max} 皆經過基線校正(81 位受試者)，其餘參數則未經過基線校正。

兒科病人

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的藥動學 (PK) 於先前接受過單一劑量 50 國際單位/公斤靜脈內注射治療的 10 位青少年 (12 歲至未滿 18 歲) 和 39 位兒童 (0 歲至未滿 12 歲) 進行評估。所有病人皆被診斷罹患嚴重 A 型血友病，且第八凝血因子<1%。

藥動學參數以呈色分析法測定之血漿第八凝血因子活性為主 (此法與單步驟凝固測定法確定之第八凝血因子活性的差異，請參見第 4.2 節)。

注射單一劑量 50 國際單位／公斤的安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑後，不同年齡分群之藥動學參數 - 呈色分析法：

藥動學參數	0 至未滿 6 歲 (20 人) 平均值 (變異係數 %) 中位數 (最小值, 最大值)	6 至未滿 12 歲 (19 人) 平均值 (變異係數 %) 中位數 (最小值, 最大值)	12 至未滿 18 歲 (10 人) 平均值 (變異係數 %) 中位數 (最小值, 最大值)
IR (國際單位／100 毫升) / (國際單位／公斤)	1.60(21.1) 1.55(1.18, 2.76)	1.66(19.7) 1.69(0.92, 2.35)	1.69(24.8) 1.76(0.88, 2.44)
C _{max} (國際單位／100 毫升)	80.2(20.6) 78.6(59.3, 138)	83.5(19.5) 84.5(46.4, 117)	89.7(24.8) 92.4(45.5, 131)
AUC _{0-inf} (國際單位*小時／100 毫升)	1080(31.0) 985(561, 2010)	1170(26.3) 1120(641, 1810)	1540(36.5) 1520(683, 2380)
t _{1/2} (小時)	10.4(28.7) 10.1(5.19, 17.8)	10.2(19.4) 10.0(6.92, 14.8)	14.3(33.3) 13.5(6.32, 23.8)
MRT (小時)	12.4(25.0) 13.0(6.05, 17.9)	12.3(16.8) 12.8(8.22, 16.0)	20.0(32.2) 18.6(9.17, 31.7)
CL (毫升／小時／公斤)	5.07(29.6) 5.08(2.52, 8.92)	4.63(29.5) 4.48(2.79, 7.71)	3.80(46.9) 3.31(2.10, 7.32)
V _{ss} (毫升／公斤)	71.0(11.8) 70.7(57.3, 88.3)	67.1(22.3) 64.9(44.3, 111)	68.5(29.9) 62.0(45.9, 121)

IR = 12 歲未滿 18 歲注射後 30 分鐘，以及 1 歲未滿 12 歲注射後 60 分鐘的增量恢復值；C_{max} = 最大濃度；AUC = 第八凝血因子活性-時間曲線，外推到無限大的曲線下面積；t_{1/2} = 半衰期；MRT = 平均滯留時間；CL = 體重校正後的清除率；V_{ss} = 體重校正後的穩定狀態分布體積。IR 和 C_{max} 皆經過基線校正，其餘參數則未經過基線校正。

5.3 臨床前安全性資料

根據常規的安全性藥理學研究、單劑和重覆劑量毒性研究、局部耐受性和血栓形成評估之非臨床資料，並未發現安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑會對人類造成特殊傷害。

6. 藥物特色

6.1 賦形劑清單

粉末：

L-組胺酸、聚山梨酯 80、氯化鈣二水合物、氯化鈉、蔗糖

溶劑：

注射用水

6.2 不相容性

由於缺乏相容性研究，本藥品不得與其他藥品或溶劑混合，除非是那些在第 2 和第 6.5 節中提到的藥品或溶劑。

6.3 儲架期

3 年。

回溶後，正在使用之藥品的化學和物理穩定性可由在室溫下（低於 25 °C）儲存 48 小時進行證實。從微生物學觀點來說，產品應立即使用。若無法立即使用，回溶後的儲存時間和條件由使用者自行負責。

6.4 特殊儲存注意事項

儲存在冰箱（2°C~8°C）。

請勿冷凍。將小瓶放在外紙盒中避光。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑可在紙盒與標籤上印製的有效期限到期前儲存於室溫達3個月，但不得超過25°C。一旦將產品拿出冰箱，產品便不得重新放回冰箱。請在產品紙盒上記錄開始儲存於室溫的時間。

本藥品回溶後的儲存條件，請參見第6.3節。

6.5 容器的本質和內容物

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 250 國際單位（粉末與溶劑）

一個內含粉末（250 國際單位）、具有（橡膠）瓶塞的 6 毫升（第 I 型玻璃）小瓶，一個橘色（塑膠）盤和一個綠色有條紋的（鋁製）蓋子。

一個內含 2.5 毫升溶劑、具有（橡膠）瓶塞的（第 I 型玻璃）小瓶，一個（塑膠）盤和一個（鋁製）蓋子。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 500 國際單位（粉末與溶劑）

一個內含粉末（500 國際單位）、具有（橡膠）瓶塞的 6 毫升（第 I 型玻璃）小瓶，一個藍色（塑膠）盤和一個綠色有條紋的（鋁製）蓋子。

一個內含 2.5 毫升溶劑、具有（橡膠）瓶塞的（第 I 型玻璃）小瓶，一個（塑膠）盤和一個（鋁製）蓋子。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 1000 國際單位（粉末與溶劑）

一個內含粉末（1000 國際單位）、具有（橡膠）瓶塞的 6 毫升（第 I 型玻璃）小瓶，一個綠色（塑膠）盤和一個綠色有條紋的（鋁製）蓋子。

一個內含 2.5 毫升溶劑、具有（橡膠）瓶塞的（第 I 型玻璃）小瓶，一個（塑膠）盤和一個（鋁製）蓋子。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 2000 國際單位（粉末與溶劑）

一個內含粉末（2000 國際單位）、具有（橡膠）瓶塞的 10 毫升（第 I 型玻璃）小瓶，一個紫色（塑膠）盤和一個綠色有條紋的（鋁製）蓋子。

一個內含 5 毫升溶劑、具有（橡膠）瓶塞的（第 I 型玻璃）小瓶，一個（塑膠）盤和一個（鋁製）蓋子。

包裝

一包 250、500 或 1000 國際單位包含：

1 小瓶粉末

1 小瓶 2.5 毫升的注射用水

1 個過濾轉移裝置 20/20

一個內包裝盒有：

1 隻拋棄式 5 毫升針筒

1 個靜脈穿刺組

2 片酒精棉片

1 塊非無菌石膏

一包 2000 國際單位包含：

1 小瓶粉末

- 1 小瓶 5 毫升的注射用水
- 1 個過濾轉移裝置 20/20
- 一個內包裝盒有：
- 1 隻拋棄式 10 毫升針筒
- 1 個靜脈穿刺組
- 2 片酒精棉片
- 1 塊非無菌石膏

並非所有包裝尺寸皆有上市。

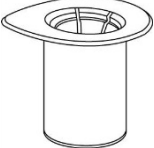



6.6 處置和其他處理的特殊注意事項

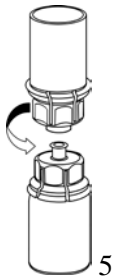

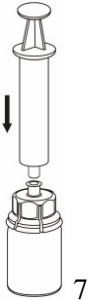
一般說明

- 該溶液應幾近無色、清澈或稍微乳白。過濾/抽取（見下方）回溶的產品後，在給藥前應目視檢查是否有顆粒狀物質和變色。
- 請勿使用目視檢查呈現混濁的溶液，或仍含有片狀或顆粒的溶液。
- 回溶和抽取必須在無菌狀態下進行。

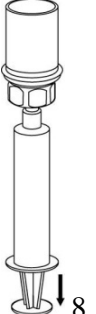
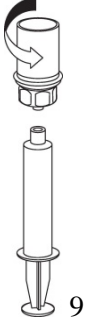
回溶和給藥

將溶劑回溫到室溫，確保粉末和溶劑小瓶的瓶蓋皆已移除，且瓶塞以無菌溶液消毒後，在打開 Mix2 小瓶包裝前讓瓶塞乾燥。

 <p>1</p>	<p>1. 透過撥開瓶蓋打開 Mix2 小瓶。請勿將 Mix2 小瓶從泡罩包裝中移出！</p>
 <p>2</p>	<p>2. 將溶劑小瓶放在平整、乾淨的表面，並緊握住小瓶。將 Mix2 小瓶連同泡罩包裝一併拿起，並將藍色接頭的尖端直接往下刺入溶劑小瓶的瓶塞。</p>
 <p>3</p>	<p>3. 透過握住邊緣，小心地從 Mix2 小瓶組移除泡罩包裝，並垂直向上拉起。確保您只移除泡罩包裝而非 Mix2 小瓶組。</p>
 <p>4</p>	<p>4. 將粉末小瓶放在平整、乾淨的表面。倒置溶劑小瓶與相連的 Mix2 小瓶組，接著將透明接頭的尖端直接往下刺入粉末小瓶的瓶塞。溶劑將自動流入粉末小瓶。</p>

	<p>5. 一手抓住 Mix2 小瓶組的產品端，另一隻手抓住溶劑端，然後小心逆時針旋轉鬆開整組變成兩個物件。丟棄有藍色 Mix2 小瓶接頭的溶劑小瓶。</p>
	<p>6. 輕輕地旋轉有透明接頭的產品小瓶，直到物質已完全溶解。請勿搖晃。</p>
	<p>7. 將空氣抽進空的無菌針筒。當產品小瓶直立時，透過順時針旋轉將針筒與 Mix2 小瓶的 Luer 鎖頭相連接。將空氣注入產品小瓶。</p>

抽取和給藥

	<p>8. 當針筒推進器保持下壓時，將此系統倒置，並透過緩慢拉回推進器將溶液抽入針筒中。</p>
	<p>9. 現在，溶液已轉移至針筒內。穩穩地握住針筒身（針筒推進器持續朝下），然後透過逆時針旋轉將透明 Mix2 小瓶接頭與針筒分開。</p>

針對安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑的使用，建議使用所提供的給藥組，因為第八凝血因子會因為被某些注射器材的內面吸收而導致治療失敗。

由於血液可能會在針筒內凝固，纖維蛋白凝塊可能因此被注射至病人體內，應注意血液不得進入填滿本藥品的針筒。

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑溶液無須進行稀釋。

回溶後的溶液應以獨立注射／輸注線，以及病人覺得舒適的速度緩慢進行靜脈內注射給藥，最快不得超過 10 毫升／分鐘。

所有未被使用的藥品或廢棄材料應根據當地要求進行處理。

7. 製造廠

製造廠：CSL Behring GmbH

地址：Görzhäuser Hof, 35041 Marburg (Stadtteil Michelbach), Germany. (Görzhäuser site)

包裝廠: CSL Behring GmbH

地址： Emil-von-Behring Strasse 76, 35041 Marburg, Germany. (Main site)

注射用水製造廠: CSL Behring GmbH

地址： Emil-von-Behring Strasse 76, 35041 Marburg, Germany. (Main site)

8. 藥商

全球許可證持有廠商:

傑特貝林有限公司

地址: Emil-von-Behring Strasse 76, 35041 Marburg, Germany.

台灣分公司

地址：台北市信義區基隆路一段 333 號 16 樓 (1612 室)

電話：(02)2757-6970

9. 最後更新日期

2019 年 05 月