



“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子 注射劑

"TBSF" High Purity Factor VIII/Von Willebrand Factor Concentrate

衛署菌疫輸字第 000844 號

限由醫師使用

版本日期 2022-08-29

版次 2

1 性狀

1.1 有效成分及含量

人類第八凝血因子及溫韋伯氏因子(von Willebrand factor)複合物。

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑係配合衛生福利部執行「推動我國血漿製劑方案」所製造，是由台灣血液基金會自國人自願、無償捐血者收集之血漿原料，經製備而得。

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑是一種含有人類第八凝血因子(FVIII)及溫韋伯氏因子(von Willebrand factor) (VWF)複合物的高純度、無菌、凍晶乾燥注射劑。本品中的FVIII/VWF複合物是由冷凍沉澱品經過選擇性沉澱與大小排除層析法等步驟純化而來。

溫韋伯氏因子(von Willebrand factor)(VWF)

調配後，1 mL“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑含有：

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑50 IU FVIII / mL：

大約100 IU人類血漿來源之溫韋伯氏因子。

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑的VWF活性係以VWF對血小板糖蛋白Ib結合活性分析法測量(VWF:Ac)。VWF活性係以國際單位(IU)表示，1 IU VWF:Ac相當於依據WHO標準品的1 IU VWF Ristocetin cofactor (VWF:RCo)。添加人類白蛋白做為安定劑之前測量本產品VWF之比活性(specific VWF activity)約為100 IU VWF/mg蛋白質。

第八凝血因子(FVIII)

調配後，1 mL“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑含有：

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑50 IU FVIII / mL：

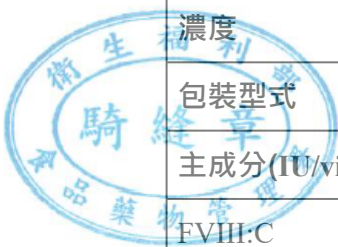
大約50 IU人類血漿來源之第八凝血因子。

第八凝血因子效價係以歐洲藥典呈色分析法測量。FVIII的活性以FVIII coagulation activity (FVIII:C)表示。添加人類白蛋白做為安定劑之前測量本產品FVIII之比活性(specific FVIII activity)約為50 IU FVIII/mg蛋白質。

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑含有其他蛋白質，如纖維蛋白原(fibrinogen)、纖維結合蛋白(fibronectin)、免疫球蛋白(immunoglobulins：IgA, IgM, IgG)和β型轉化生長因子(TGF-β)，其含量都遠低於正常血漿中的含量。

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑，以250 IU FVIII/500 IU VWF包裝型式供應，以5 mL注射用水調配，詳如表一。最終成品中的VWF含量取決於冷凍沉澱品的製備方法，這會影響VWF：FVIII的比例。本品含有VWF和FVIII之比例為2:1。

表一：本產品之組成^a



濃度	50 IU FVIII/mL / 100 IU VWF/mL
包裝型式	250 IU FVIII / 500 IU VWF
主成分(IU/vial)	
FVIII:C	250
VWF:Ac	500
調配體積 (mL)	5

^a Nominal value

FVIII:C – FVIII coagulation activity

VWF:Ac – VWF to platelet glycoprotein Ib binding activity, equivalent to VWF:RCO.

- 物理化學性質

CAS number: 9001-27-8

有關賦形劑的完整列表，請見第1.2賦形劑。

1.2 賦形劑

Human plasma proteins

Albumin stabiliser

Sucrose

Sodium citrate dihydrate

Sodium chloride

Trometamol

Calcium chloride dihydrate

1.3 劑型

凍晶乾燥注射劑

1.4 藥品外觀

用於注射溶液的粉末和稀釋劑

粉末：白色或淡黃色

稀釋劑：透明，無色（注射用水）

2 適應症

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑的適應症包括：

- 當von Willebrand disease病人使用desmopressin (DDAVP)治療無效時或為其禁忌時，預防和治療病人非手術與手術造成的出血。
- 預防和治療因A型血友病而引起缺乏第八凝血因子相關之非手術與手術造成的出血。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議將“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑的處方劑量，用完整的國際單位表示。

- 劑量

提供的建議劑量為一般的治療準則。確切的首劑劑量、維持劑量、以及用藥間隔，必須視病人的臨床狀況與其治療反應而定。必須進行實驗室檢驗，以確保病人的血漿FVIII及VWF達到預期的濃度。

主成分VWF和FVIII:C的活性比為2:1。

溫韋伯氏病族群

提供的表二是對於嚴重VWD病人(<10% VWF正常值)的VWD劑量準則。對於較不嚴重的VWF缺乏病人調降劑量可能是必需的，以達到預期的血清血漿濃度，建議適當定時檢驗血漿VWF及FVIII濃度。

表二：VWD劑量準則

適應症	劑量(IU/kg)		用藥頻率	FVIII/VWF目標值(%) (IU/dL)
	FVIII:C	VWF:Ac ¹		
自發性的流血現象	12.5–25	25–50	初次使用	VWF波峰濃度>50%, FVIII>30%
	12.5	25	後續每12–24小時	VWF/FVIII波谷濃度>30%直到止血(通常2–4天)
小手術	30	60	每天	VWF/FVIII波谷濃度>30%直到療程結束(通常2–4天)
大手術	30–40	60–80	初次使用	VWF波峰濃度>100%, FVIII>60%
	15–30	30–60	後續每12–24小時	VWF/FVIII波谷濃度>50%直到療程結束(通常5–10天)
預防	12.5–20	25–40	一週1–3次	波谷>1

¹相當於VWF:RCo

在年輕患者或患有胃腸道出血或月經量過多的患者中，可能需要更短的劑量間隔或更高的劑量。在評估治療的劑量和持續治療的時間時，應考量個別患者的臨床狀態，以及他們的VWF:RCo和FVIII:C的血漿濃度。

小兒VWD族群

根據在12歲以下兒童患者進行止血的臨床試驗結果，應考量其預防劑量的範圍為每公斤體重使用40-80 IU VWF:Ac (相當於VWF:RCo)，每週1至3次。

A型血友病族群

提供的表三是對於A型血友病病人的劑量準則。

表三：A型血友病劑量準則



適應症	劑量 (IU/kg)	用藥頻率	治療天數或 期間	FVIII目標值(%) (IU/dL)	
輕微出血	10–15	12–24小時	1–2	波峰	20–30
中度到嚴重出血 如：關節腔內出血	15–40	8–24小時	1–4	波峰	30–80
威脅生命的出血 如：顱內出血	50–60	單劑	1	波峰	>100
	20–25	8–12小時	2–10	波谷	80–100
小手術	20–30	單劑	手術前	波峰	40–60
	20–25	12小時	1–3	波谷	40–50
	20–30	24小時	≥4	波谷	20–30
大手術	40–50	單劑	手術前	波峰	80–100
	20–25	8–12小時	1–3	波谷	80–100
	15–20	8–12小時	4–6	波谷	60–80
	10–20	12小時	≥7	波谷	40–60
牙科 例如，侵入性牙醫 治療、拔牙、手術	35–40	單劑	手術前	波峰	70–80
	25–30	12小時	1–3	波谷	50–60
病症預防	25–40	每週三次	持續	波谷	1

注意：“手術前”是指手術前的首劑劑量，第一天是指手術當天，在手術當天及其隨後的幾天，波谷濃度必需維持在目標值以上。大範圍的口腔清理或手術時，較高濃度需維持長一點的時間。拔牙後，除了凝血因子替補治療(factor replacement)外，強烈建議加上抗纖維蛋白原溶解藥物(antifibrinolytic agent)一起使用。

兒童A型血友病族群

兒童 (<12歲) 和青少年 (12歲至<18歲) A型血友病病患的劑量是依體重為計算基礎，因此通常和成人的治療指導原則相同。在某些情況下，可能需要更短的劑量治療間隔或是更高的劑量。給藥頻率應該取決於該病患的臨床治療效果。

- **連續性靜脈輸注 (Continuous infusion)**

連續性靜脈輸注法尚未在病人身上做過研究。但是建議這種給藥方法可適用於外科手術。配製方法與靜脈大量注射時的配製法相同，並以適用此體積的輸液幫浦來給藥。藥液配製應當在無菌狀態下進行，且全部輸注用具均應保持在無菌狀態。

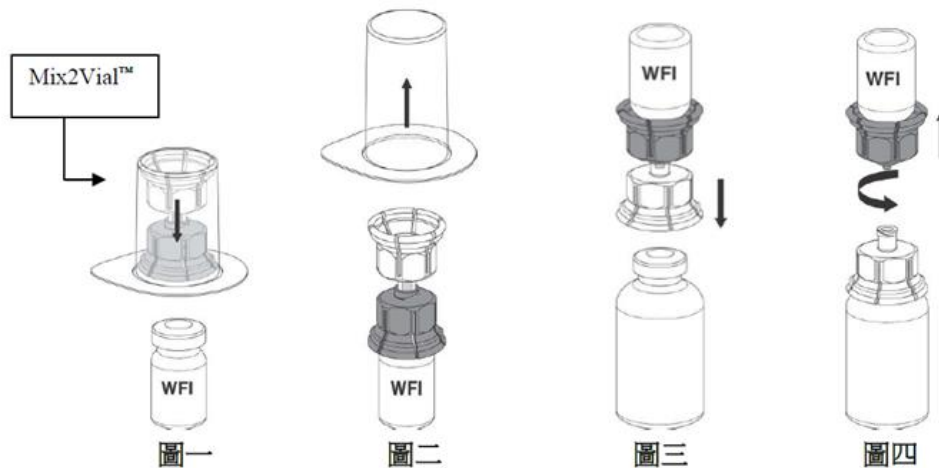
- **監視追蹤**

在治療嚴重出血病人期間，或每隔一段適當時間，應該要監視病人血漿的FVIII:C或VWF:RCo濃度。

3.2 調製方式

- **調配 (Reconstitution)**

1. 確認“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑瓶和注射用水瓶子達到室溫(20°C至30°C)。除去“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑和注射用水瓶的易開瓶蓋，使用適當的消毒劑塗抹兩者露出來的橡皮塞，並待其乾燥。剝開Mix2Vial™過濾轉接器包裝的蓋子。假如密封不緊密或是有任何Mix2Vial™完整性的疑慮時，切勿使用並將之退回標籤上標示的代理商。
2. 將注射用水直立放在一平台上，連外包裝一起拿著Mix2Vial™並將之反轉過來，緊握住注射用水並將Mix2Vial™藍色尾端垂直向下推入穿透注射用水的瓶塞，如圖一。(5 mL的注射用水是供每小瓶250 IU FVIII/500 IU VWF使用)



WFI=注射用水

3. 小心將Mix2Vial™的外包裝移開，確認Mix2Vial™仍緊密接靠在注射用水瓶子上，如圖二。
4. 將本產品直立放在一平台上，緊握住附有Mix2Vial™的注射用水瓶子並反轉過來，再將Mix2Vial™的透明尾端垂直向下推入穿透本產品的瓶塞。如圖三。注射用水應當藉由瓶內真空負壓自注射水瓶內被吸出而進入本產品瓶內。雖然較少發生，但若瓶內不呈真空負壓，切勿使用該瓶藥品，並將它退回標籤上標示的代理商。
5. 在注射用水及本品瓶身仍連結之下，輕輕搖動以確保本產品完全溶解。將之旋鬆成兩段(如圖四)。丟棄注射用水的瓶子及Mix2Vial™的藍色尾端。

6. 繼續讓本產品的瓶子直立，連結注射器至Mix2Vial™的透明尾端，將此連結反轉並抽出已調配之本產品至注射器。當本產品已被轉移至注射器，丟棄Mix2Vial™及本產品的空瓶。

注意：Mix2Vial™是針對過濾單瓶“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑而設計。如需要使用多瓶本產品時，每一瓶均應使用新的Mix2Vial™。

一旦完成配製後，切勿將“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑再冷藏。

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑為包裝於玻璃瓶之白色或淺黃色粉末，調配後呈現無色至淡黃色的澄清至微混濁液體。過濾/轉移至注射器後，調配後的產品應以目視檢查顆粒性物質且在注射前呈現無色。切勿使用雲霧狀溶液或仍含有鱗狀物或顆粒之溶液。如果形成塊狀或膠狀物，切勿使用，並將產品退回給標籤上標示的代理商。

注意：在室溫(低於25°C)調配後，本品主成分已被證實具有8小時的物理化學安定性。本產品不含有抗微生物防腐劑。因此，調配後溶液應儘快使用。

每次僅可使用於單一病人。

• 使用說明

- 本產品用於靜脈注射給藥。

1. 將“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑直立，並接上一塑膠可拋式注射器到Mix2Vial™ (透明塑膠部份)。將整個系統反轉過來並緩慢的拉回注射器活塞，使配製好的本產品吸入注射器。一隻大注射器可用於混合多瓶配製好的本產品。
2. 當“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑已轉移到注射器內，緊握住注射器的筒管(保持活塞朝下)，旋鬆並移開Mix2Vial™。將本產品的空瓶及Mix2Vial™的透明部份丟入適當的廢棄物桶內。套上合適的輸注針施打配製好的本產品。切勿使用Mix2Vial™直接注射。
3. 緩慢地通過靜脈途徑注射給藥(大約5至6分鐘內完成或視病人耐受情況調整)。注射/輸注速度不可超過每分鐘6 mL，而且給藥時應細心觀察病人。如果有任何可能與注射“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑相關的反應，應降低注射速度或於必要時停止注射。(參見第4.4節：特殊警告和使用注意事項)。
4. 如果需要注射超過一瓶以上，用藥前先全量混合(例如在一個大注射器或無菌袋裏)再給予會比較方便，但是要保證無菌操作。
5. 為減少微生物污染的危險，溶液配製後應儘快使用。用於手術時，“**連續性靜脈輸注**”一節所描述的情形是可適用的。本產品為單次使用，任何剩餘在瓶裏的溶液必須適當棄置。
6. 配置好的溶液切勿與其它需要輸注的液體混合或加入其它液體中，包括全血。

醫療人員、居家照護人員及病人在配製及注射“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑前應接受適當的技術訓練。

破損及溢出

若發生打破容器或濺溢時，必須採取適當的處理措施，以避免割傷和擦傷造成的污染，也要避免吸入或吞入濺溢出的物質。以 1% 次氯酸鈉 (漂白水) 處理 15 分鐘，能獲得適當的消毒作用。就市面上買得到的漂白水加以稀釋，即可得到這個濃度。

• 不相容

尚未進行相容性研究，因此本產品不得與其他藥品混合使用。

4 禁忌

曾有對FVIII及/或VWF製劑產生過敏性反應或嚴重全身性反應病史的人，禁止使用“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑。已知會對本品成分產生已知過敏反應的人亦禁止使用。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏反應

過敏型過敏反應是可能的。若發生過敏反應的症狀，病人應立即停止注射本品並連絡醫師。病人應被告知過敏反應的早期徵兆，包含蕁麻疹、廣泛性蕁麻疹、胸悶、呼吸喘鳴、低血壓及嚴重型過敏反應。若是休克，應遵守現行治療休克的醫療標準治療。

A型血友病

抑制物

對FVIII產生中和性抗體(抑制物)是一個對治療A型血友病的已知併發症。這些抑制物通常是IgG，是直接拮抗FVIII止血活性的免疫球蛋白，係使用適當的生物檢驗以每mL血漿的Bethesda Unit (BU)定量，產生抑制物的風險與注射抗血友病FVIII有關，在前20個暴露天(exposure day)風險最高。雖然罕見，但抑制物可能在100個暴露天後產生。

曾被治療超過100天且有產生抑制物病史的病人，在轉換FVIII產品後，有復發性抑制物的案例(低

效價)被觀察到。因此，建議在任何的產品轉換後，應小心監控所有病人抑制物的產生。

一般來說，所有以FVIII產品治療的病人，應以適當的臨床觀察或實驗室檢驗監控抑制物的產生。

若施以適當的劑量後，血漿中第八凝血因子未達預期活性水準，或出血情況未獲控制，則應進行FVIII抑制物的檢驗。當病人有大量抑制物時，第八凝血因子治療可能不具效果，應考慮其他的治療方式。此類病人的管理應由具有照顧A型血友病及有FVIII抑制物病人經驗的醫師執行。

溫韋伯氏病(von Willebrand Disease)

有發生血栓的風險，特別是臨床上或檢驗上有危險因子的病人。因此，必須監控病人發生血栓的早期徵兆。應依照現行醫療標準對高風險病人執行靜脈血管性栓塞的預防措施。

當注射含有FVIII的VWD產品，持續注射可能會引起血漿中FVIII:C濃度過高。病人注射含有FVIII的VWD產品，應監控血漿中FVIII:C濃度以避免血漿中FVIII:C濃度持續過高而增加血栓的風險，應考慮抗血栓形成的處置。

VWD病人，特別是第三型病人，可能會產生對VWF的中和性抗體(抑制物)。若施以適當的劑量後，血漿中VWF:RCo活性未達預期水準或出血情況未獲控制，應進行適當的測定以確認是否出現VWF抑制物。當病人有大量抑制物時，治療不但可能不具效果，而且可能導致過敏反應，應考慮其他的治療方式。

病原體安全

本品係由人類血漿製得，自人類血漿所製得之產品，可能存在著某些感染原，例如致病性之病毒和庫賈氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)之病原。

藉由篩檢血漿之捐血者是否曾經暴露過特定之感染原，及檢驗某些現有病毒感染原標記，再經由去活化及/或去除某些病毒，可降低此產品傳染感染原之危險性。

製造過程包括溶劑清潔劑 (磷酸三正丁酯(tri-n-butyl phosphate)和聚山梨醇酯80(polysorbate 80)) 和乾熱處理 (80°C，72小時) 作為專用的病毒去活性步驟，以降低病毒傳播的理論風險。用於製造該產品的溶劑清潔劑、乾熱處理和分區步驟已被證明是相關病毒的體外病毒去活性/去除步驟，包括人類免疫缺陷病毒 (HIV) 和A型肝炎病毒 (HAV)，以及B型肝炎病毒 (HBV) 和C型肝炎病毒 (HCV) 的模型。製造過程也有助於去活性/去除人類微小病毒B19 (B19)。

惟縱然採取上述措施，此類產品仍有可能傳染疾病。由於仍有可能存在某些未知的感染原，因此使用本產品後，若有感染之病人，均應直接向診療醫師及製造廠或代理商報告。請與你的醫師討論使用此產品之風險及利益。

上述所採用的方法被認為可有效地對抗具外套膜的病毒，如HIV (人類免疫缺乏病毒)、B型及C型肝炎病毒，及不具外套膜的A型肝炎病毒。此方法對抗不具外套膜的人類微小病毒B19型的效果可能有限。

某些病毒，例如人類微小病毒B19型或A型肝炎病毒，特別難去除或去活化。人類微小病毒B19型對孕婦或免疫不全的人影響較嚴重。

當病人規律/重複使用血漿製劑時可考慮給予適當之疫苗注射(A型及B型肝炎)。

每次對病人注射本品後，應記錄本品品名及批號以維護病人和產品批次之連結。

5.3 操作機械能力

沒有觀察到對駕駛和使用機器的能力的影響。

5.4 實驗室檢測

FVIII及/或VWF是內源性血漿蛋白質，因此預計對實驗室檢驗不會有特別的影響。

5.5 其他注意事項

人類微小病毒B19型之感染症狀為發燒、昏睡、發寒及流鼻水，接著大約二週後會產生發疹及關節痛。A型肝炎則包含幾天至一週之食慾不振、倦怠及發燒，接著噁心、嘔吐及肚子痛。深色尿及面色略黃亦為一般症狀，如果這些症狀產生，請向醫生諮詢。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

溫韋伯氏疾病(Von Willebrand Disease)

尚無治療懷孕或哺乳期婦女之經驗。考量病人分娩會增加出血事件之風險，懷孕或哺乳之VWF缺乏婦女應在明確指示下才能注射本品。

A型血友病

A型血友病很少發生於婦女，尚無治療懷孕或哺乳期婦女之經驗。因此，懷孕或哺乳期婦女應在明確指示下才能使用本品。

6.2 哺乳

溫韋伯氏疾病(Von Willebrand Disease)

尚無治療懷孕或哺乳期婦女之經驗。考量病人分娩會增加出血事件之風險，懷孕或哺乳之VWF缺乏婦女應在明確指示下才能注射本品。

A型血友病

A型血友病很少發生於婦女，尚無治療懷孕或哺乳期婦女之經驗。因此，懷孕或哺乳期婦女應在明確指示下才能使用本品。

6.3 有生育能力的女性與男性

尚未有本品對動物生殖之研究。

6.4 小兒

警語及特殊警語適用於成人及小兒族群。

6.5 老年人

老年族群使用本品之安全性尚未有適當之研究。

7 交互作用

VWF及FVIII與其他藥物的交互作用情形，目前沒有相關研究。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

表四所列之不良反應是根據對於A型血友病及VWD病人所做臨床試驗及上市後之經驗。所使用之發生頻率分級標準如下：

非常普遍 $\geq 1/10$

普遍 $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$

不普遍 $\geq 1/1000$ 且 $< 1/100$

罕見 $\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1000$

非常罕見 $< 1/10,000$

未知 無法從數據中估算發生頻率

表四：不良反應之發生頻率



器官、系統分類	不良反應*	臨床試驗發生頻率	上市後監控之發生頻率
血液及淋巴系統疾病	FVIII抑制物	普遍	非常罕見
	VWF抑制物	未知**	非常罕見
免疫系統疾病	過度敏感反應(包含心搏過速, 胸痛, 胸部不適及背痛)	普遍	非常罕見
檢驗	肝功能檢驗不正常	不普遍	非常罕見
神經系統疾病	味覺障礙	不普遍	非常罕見
血管疾病	血管性栓塞	不普遍	非常罕見
一般性症狀及注射部位狀況	發熱	普遍	非常罕見
	頭痛	非常普遍	非常罕見

*判定為與FVIII/VWF產品相關之不良反應。

**於上市後監控之觀察，而非臨床試驗之觀察。

挑選出之不良反應的說明

FVIII抑制物：A型血友病病人可能會發展FVIII的中和性抗體(抑制物)，如果產生這種抑制物，這種情形會以臨床反應不足顯現。

VWF抑制物：VWD病人，特別是第三型病人，可能會發展VWF的中和性抗體(抑制物)。如果產生這種抑制物，這種情形會以臨床反應不足顯現。此抗體會沉澱，並可能伴隨產生嚴重型過敏性反應。因此有嚴重型過敏性反應的病人應評估是否有這種抑制物的出現。

過度敏感反應(過敏反應)：包含血管性水腫、灼熱、輸注部位刺痛、寒顫、面色潮紅、廣泛性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血壓、嗜睡、噁心、煩躁不安、心搏過速、胸悶、刺痛、嘔吐、呼吸喘鳴，且有些案例可能進展成嚴重型過敏性反應(包含休克)

血管性栓塞：在VWD病人有發生血管性栓塞的風險，特別是臨床上或檢驗上有危險因子的病人。病人注射含有VWD的FVIII產品，血漿中FVIII:C濃度持續過高可能會增加血管性栓塞的風險。有關傳染媒介的安全性，請參閱第4.4節：特殊警告和使用注意事項。

小兒族群

A型血友病小兒族群不良反應之發生頻率、種類及嚴重程度，預期與成人族群觀察到的相同。

VWD病小兒族群不良反應之發生頻率、種類及嚴重程度預期與成人族群觀察到的相同。

通報疑似不良反應

核准藥品上市後，通報疑似不良反應是重要的。這可持續監控藥品利益/風險之平衡。健康照護專家被要求要通報任何疑似不良反應。

8.2 臨床試驗經驗

請見8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.3 上市後經驗

請見8.1 臨床重要副作用/不良反應

9 過量

臨床試驗中曾有過量使用(建議劑量的兩倍)的案例，沒有嚴重不良反應和這些案例有關。
萬一發生嚴重過量使用，血管性栓塞的風險無法被排除，尤其是VWD病人。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

FVIII/VWF複合物含有以非共價鍵結合的兩種不同蛋白質：FVIII及VWF。FVIII是活化第十凝血因子的必要輔因子，其最終導致凝血酶(thrombin)及纖維蛋白(fibrin)的形成。VWF促進血小板凝集及血小板附著於受損的血管內皮細胞，它也可作為FVIII前驅凝固蛋白之穩定載體蛋白質。溫韋伯氏疾病(von Willebrand Disease) (VWD)是一種體染色體遺傳的先天性出血失調疾病，起因於VWF缺乏或功能失常所造成。血液中VWF濃度的降低會導致FVIII的活性下降及血小板功能不正常，而可能導致過量出血。

本品含有VWF和FVIII:C的活性比例為2:1。本品已被證實含有高分子量(HMW)的VWF聚合體(multimers)。HMW聚合體被認為對矯正VWD病人的凝血異常是重要的，因為他們對血小板附著很重要。

A型血友病(haemophilia A)是一種X-性聯遺傳性凝血異常疾病，它是由於第八凝血因子蛋白質合成之不足或不正常導致第八凝血因子活性降低所造成的，第八凝血因子對形成血凝塊是必需的。活化的第八凝血因子是活化的第九凝血因子的輔因子，可一起將第十凝血因子活化。活化的第十凝血因子可將凝血酶原(prothrombin)轉化為凝血酶(thrombin)。而凝血酶再將纖維蛋白原(fibrinogen)轉化為纖維蛋白(fibrin)，以形成血凝塊。

10.2 藥效藥理特性

(無)

10.3 臨床前安全性資料

基因毒性

尚未進行本品之基因毒性研究。

致癌性

尚未進行本品之致癌性研究。

11 藥物動力學特性

溫韋伯氏因子(von Willebrand factor)

本品之藥物動力學(PK)已在VWD病人非出血狀態下完成評估。

根據以12位VWD病人的PK試驗，以每公斤體重靜脈輸注一次80 IU VWF:RC₀後觀察到之VWF:RC₀、VWF antigen (VWF:Ag)、VWF collagen binding (VWF:CB)等PK特點列於表五。

表五：VWF:RC₀、VWF:Ag、VWF:CB之藥物動力學資料

Parameter	VWF:RC ₀				VWF:Ag				VWF:CB			
	N	Mean	SD	Range	N	Mean	SD	Range	N	Mean	SD	Range
Incremental recovery (kg/mL)	12	0.017	0.002	0.01–0.02	12	0.018	0.002	0.01–0.02	12	0.020	0.004	0.02–0.02



Half-life (h)	8	13.7	9.2	6.1-35.1	12	18.3	4.0	11.4-27.0	12	16.0	4.6	9.4-25.1
AUC ₀₋₇₂ (h.IU/mL)	12	17.7	9.7	8.6-38.0	12	37.8	13.3	22.6-64.7	12	24.8	8.8	14.8-41.1
MRT (h)	8	14.0	5.0	8.6-25.5	12	23.6	5.0	15.3-33.6	12	20.0	4.4	11.6-28.6
C _{max} (IU/mL)	12	1.65	0.63	0.93-3.36	12	2.29	0.59	1.52-3.66	12	1.68	0.50	1.04-2.66
T _{max} (h)	12	0.25 ^a	-	0.25-1.03	12	0.25 ^a	-	0.25-1.00	12	0.25 ^a	-	0.25-1.00
C _{min} (IU/mL)	12	0.01	0.01	0.00-0.03	12	0.10	0.05	0.02-0.17	12	0.05	0.02	0.02-0.09
Total clearance (mL/(h.kg))	12	6.09	1.66	3.06-9.32	12	3.57	0.69	2.61-4.78	12	3.53	0.89	2.32-4.77
V _{ss} (mL/kg)	8	74.8	35.3	44.7-158.0	12	82.8	18.6	64.5-128.4	12	68.6	15.7	47.5-93.7

- ^a median.
- AUC = area under the curve (曲線下面積); C_{max} = maximum plasma concentration (最大血漿濃度); C_{min} = minimum plasma concentration (最小血漿濃度); IU = International Unit (國際單位); MRT = mean residence time (平均滯留時間); N = number of subjects (受試人數); SD = standard deviation (標準差);
- T_{max} = time to maximum concentration (到達最大濃度的時間); V_{ss} = volume of distribution at steady state (在穩態分佈容積);
- VWF:Ag = von Willebrand factor: antigen; VWF:CB = von Willebrand factor: collagen binding; VWF:RCO = von Willebrand factor: ristocetin cofactor.

血漿中VWF含量通常在注射後平均18分鐘內到達高峰(中位數 為15分鐘)

在治療6個月後得到類似的VWF及FVIII 藥物動力學參數結果。

在一個包括來自成人受試者的藥物動力學數據和兒童受試者試驗的群體藥物動力學分析中顯示，以80IU / kg為基礎對兩個群體給藥，並對於測量的每個VWF標記物提供相似的濃度，發現了僅體重會影響本產品的藥物動力學，這也支持了以IU / kg作為給藥的基礎。

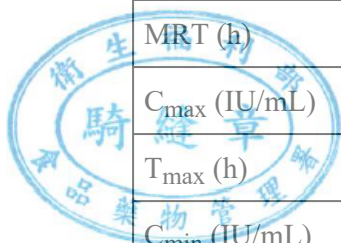
第八凝血因子(FVIII)

本品之藥物動力學(PK)已在A型血友病病人非出血狀態下完成評估。

根據以16位A型血友病病人的PK試驗，以每公斤體重靜脈輸注一次50 IU後觀察到之FVIII:C PK特點列於表六。

表六：FVIII:C之藥物動力學資料

Parameter	FVIII:C			
	N	Mean	SD	Range
Incremental recovery (kg/mL)	16	0.021	0.006	0.011-0.032
Half-life (h)	16	13.40	2.53	8.78-18.51
AUC ₀₋₄₈ (h.IU/mL)	16	13.79	3.79	7.04-21.79



MRT (h)	16	16.96	3.68	11.29–26.31
C _{max} (IU/mL)	16	1.07	0.28	0.57–1.57
T _{max} (h)	16	0.81	0.94	0.42–4.03
C _{min} (IU/mL)	16	0.060	0.028	0.021–0.111
Total clearance (mL/(h.kg))	16	3.92	1.22	2.30–7.11
V _{ss} (mL/kg)	16	65.33	20.65	35.07–113.06

- AUC = area under the curve (曲線下面積); C_{max} = maximum plasma concentration (最大血漿濃度); C_{min} = minimum plasma concentration (最小血漿濃度); IU = International Unit (國際單位); MRT = mean residence time (平均滯留時間); N = number of subjects (受試人數); SD = standard deviation (標準差); T_{max} = time to maximum concentration (到達最大濃度的時間); V_{ss} = volume of distribution at steady state (在穩態分佈容積);
- FVIII:C = factor VIII: coagulation activity.

血漿中FVIII含量通常在注射後平均49分鐘內到達高峰(中位數為30分鐘)

在藥物動力學初始試驗開始後的6個月進行試驗得到類似的藥物動力學參數結果，包括FVIII半衰期。VWF之藥物動力學參數則未在此初始試驗或6個月後再重複試驗測量。

小兒族群

在溫韋伯氏病(VWD)和A型血友病的研究中，在兒科年齡組之間(<6歲和6-12歲)觀察到藥物動力學參數、暴露減少和清除增加的差異很小。這與固有受試者變異性相比時的差異，並不預期會有臨床重要性。兒童受試者的藥物動力學數據與成人受試者中的藥物動力學數據相當。

12 臨床試驗資料

參與前瞻性臨床研究共有221位病人，包含147位A型血友病病人及74位VWD病人。在這些病人中，5位A型血友病病人及3位VWD病人為青少年(12至<18歲)、36位A型血友病病人(1位具高效價FVIII抑制物為小於1歲)、18位VWD病人為小於12歲的兒童。

此外，對VWD病人之有效性及安全性數據收集於2篇由研究人員主導之研究文獻，分別包含43位成人VWD病人(Shortt, 2007)與43位青少年及兒童(Howman, 2011)。在一份由研究者主導的回顧性圖表評論中，發表了15位有FVIII抑制物的小兒A型血友病患者，他們接受了免疫耐受誘導治療(Robertson 2014)。

溫韋伯氏病(von Willebrand Disease)

以3個開放性非對照的臨床試驗評估非手術及手術相關出血控制的療效。所有試驗都使用4階分級：無(none)-無法控制出血、中等(moderate)-適度的控制出血，仍需其他治療、良好(good)-輕微滲血，部分但足夠的控制出血、極好(excellent)-達到止血。

第一個試驗聚焦於非手術出血，經研究人員評估407次出血之止血療效98.2%為極好或良好，1.7%為中等，此試驗中有8位病人經歷125次之嚴重非手術出血，其中7次為黏膜出血。此7次黏膜出血中經研究人員整體評估1次為極好，其餘6次黏膜出血為子宮出血，經評估為中等，雖然後者6次的其中4次出血至少有一天被研究人員評估療效為良好。在轉換為預防方案之前，該試驗中的8名病人依照需求治療12個月。在預防期間，非手術出血案件的總數從306次(每位病人18次到82次，依照需要)減少到5位病人10次。在所有事件中，使用該產品所治療的止血功效被研究者評估為極好。

第二個試驗聚焦於手術，9位病人接受10次大手術，其療效10次為極好或良好(100%)。11位病人接



受15次小手術，止血療效14次為極好(93%)、1次為良好(7%)。非手術出血達到止血之平均劑量為27 IU FVIII:C/kg/day，治療期間的中位數2天；小手術出血為33 IU FVIII:C/kg/day，治療期間的中位數2天；大手術出血為41 IU FVIII:C/kg/day，治療期間的中位數7.5天。

在第三次試驗中，有12名兒童受試者依照需要經歷了96次非出血手術事件，包括了26次重大事件，其中有13次是粘膜出血。研究者對於所有非出血手術事件，評估為止血效果極好(45%)和良好(55%)。該組中的3名受試者接受了8次小手術(均為牙科手術)。對於該組中接受預防治療的4位兒科受試者，有73件非出血手術事件需要治療，然而研究者評估這些事件的止血功效有81%為極好，而剩餘的19%事件則是良好。

在一項43位成人病人的回顧性評估中，共接受58次手術之手術出血，100%手術之止血療效為極好或良好。在第三型VWD的5位病人中55%為極好。達到止血之平均劑量為29 IU FVIII:C/kg/day，其中牙科小手術治療期間平均數為2天(range 1-4)，大手術為5天(range 1-13)。有部份病人伴隨使用傳明酸(tranexamic acid)及去氨加壓素(desmopressin)。

在第二個兒童及青少年的回顧性評估中，共治療42次手術出血：10位病人接受10次大手術，21位病人進行32次小手術，也治療4位病人接受4次手術期間未注射本品卻於手術後出血之事件。共治療72次非手術出血事件：11位病人46次出血為黏膜與皮膚出血；13位病人26次出血為肌肉骨骼或軟組織出血。這些病人僅使用傳明酸作為輔助治療。

所有手術之止血療效中大約90%為極好或良好(大手術90%，小手術91%)。所有的非手術出血事件之止血療效94%為極好或良好，在第三型VWD病人之非手術出血事件之止血療效為98%。

大手術之每日平均劑量為51 IU FVIII:C/kg (range 13-151)，治療期間的中位數為7天(range 1-24)；小手術之每日平均劑量為45 IU FVIII:C/kg (range 14-76)，治療期間的中位數為3天(range 1-8)。非手術出血事件之每日平均劑量為45 IU FVIII:C/kg (range 16-192)，治療期間的中位數為1天(range 1-13)。對後天性VWD病人治療之有效性及安全性尚未被建立。

對於VWD病人的臨床試驗中所發生的不良副作用都記錄在第4.8節：不良反應(不良影響)。

A型血友病

A型血友病的功效是在2個開放標籤、非控制的試驗所評估。

在第一項成人與青少年A型血友病病人的試驗，接受治療的81位病人中有77位病人完成6個月治療，病人為需求性治療(包含防止手術出血)或預防性治療。在656次可評估的出血事件中，96.4%被評估為極好或良好、3.5%為中等、0.2%為無(1次，無療效)。

在此研究中，共有20位病人接受37次手術：12次大手術及25次小手術。研究人員評估出院病人之止血療效：8次大手術及10次小手術為極好、2次大手術為良好。

在<12歲的兒科受試者的第二項研究中，35名受試者依照需求或作為預防接受治療，其中21名受試者完成至少50個暴露日。在依照需求治療組之中，所有318例評估的出血事件被評估為極好或良好(分別為24.2%和75.8%)，包括98例(30.6%)的嚴重出血，其中7例為粘膜出血。在預防組中，有99.4%評估的出血事件(172件)被評估為極好或良好(1件為中度出血)。在85個嚴重出血事件中(49.1%)，沒有粘膜出血。預防組中的五名受試者在治療期間未經歷任何出血事件。

在試驗期間共發生5次手術，其中有2次為嚴重手術，3次為輕微手術。根據報告指示，研究人員對這些事件的評估為，2次(輕微)手術極好，對剩餘3次的手術也反應為良好。

對具有FVIII抑制物的A型血友病受試者的回顧性圖表回顧，描述了暴露於高劑量產品。

對於A型血友病病人的臨床試驗中所發生的不良副作用都記錄在第4.8節：不良反應(不良影響)。

尚未對從未治療過之病人進行有效性及安全性試驗。

111.08.29

13.1 包裝

每個單劑包裝內含：

“國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑的注射用粉末和透明玻璃瓶中的注射用水，不含乳膠並帶有鋁封條的橡膠密封圈、塑膠蓋子。

每個包裝含有Mix2Vial™過濾轉接器一支。

- “國血製劑益康”高純度第八凝血因子/溫韋伯氏因子注射劑 (50 IU FVIII / mL · 100 IU VWF / mL) 的250 IU FVIII / 500 IU VWF小瓶，5 mL的注射用水小瓶。

13.2 效期

3年

13.3 儲存條件

儲存於 2°C~8°C 之間 (冷藏，勿冷凍)。避光。超過效期切勿使用。

13.4 儲存注意事項

無論是尚未使用的藥品或是廢棄物，皆應依照當地要求進行處理。

15 其他

® 是CSL Limited的註冊商標

™ Mix2Vial™ 是West Pharmaceutical Services, Inc.或其子公司的商標

2022年七月

製造廠

CSL BEHRING (AUSTRALIA) PTY LTD	189-209 CAMP ROAD BROADMEADOWS VICTORIA 3047 AUSTRALIA
CSL BEHRING GMBH (溶劑製造廠)	EMIL-VON-BEHRING-STRABE 76,35041 MARBURG, GERMANY

藥商

醫療財團法人台灣血液基金會 (02) 23511600	台北市中正區南海路 3 號 3 樓
-----------------------------	-------------------