

法布瑞酶凍晶注射劑 35 毫克/小瓶 Fabrazyme Injection 35mg/vial

衛署罕菌疫輸字第 000005 號
本藥限由醫師使用

1. 產品名稱

法布瑞酶(Fabrazyme®)為含有 35 毫克之供溶液稀釋後輸注之濃縮粉末注射劑。

2. 定性與定量組成

每小瓶之法布瑞酶(Fabrazyme)含有 35 毫克 agalsidase beta。經以 7.2 毫升的注射用水配製後，每小瓶的法布瑞酶成為每毫升含 5 毫克（共 35 毫克/7 毫升）agalsidase beta。而配製後的溶液須再做進一步的稀釋（參見 6.6）。Agalsidase beta 是一種 α -galactosidase A 的重組型式，是利用中國倉鼠之卵巢細胞培養液中經 DNA 重組技術製成。此重組型式之胺基酸的排列順序，以及核甘酸的排列順序，均和天然 α -galactosidase A 一樣。

完整賦形劑列表，參見 6.1。

3. 藥劑型式

本品為供溶液稀釋後輸注之濃縮粉末注射劑。
白色至灰白色凍晶粉末或塊狀。

4. 臨床特點

4.1 適應症

用於治療 α -galactosidase A 缺乏患者（即 Fabry disease），提供長期酵素補充治療。

4.2 劑量及投藥方式

本品需由有法布瑞氏症或其他遺傳性代謝疾病治療經驗的專科醫師處方使用。

劑量

本品的建議劑量為 1 毫克/公斤，每二週一次，以靜脈輸注方式給藥。先前臨床試驗中曾用過不同的給藥劑量。其中一個試驗在前 6 個月中每 2 週給予每公斤 1 毫克，之後每 2 週給予每公斤 0.3 毫克劑量，有些患者在這樣的劑量下其體內某些細胞類型仍持續有 GL-3 的廓清，然而此項發現之長期臨床參考價值尚未確立（參見 5.1）。

一開始之輸注速率勿超過 0.25 毫克/分鐘（15 毫克/小時），以減少可能發生的輸注相關反應。直到患者能忍受時，再逐漸提高輸注速率。若患者對其輸注耐受性十分良好，經醫師評估後，可考慮讓患者在家進行法布瑞酶的輸注。患者能否返家輸注應由診治醫師評估決定。患者在家輸注時若感覺不適，**應立即停止輸注**並通知相關醫護人員，後續輸注可能需要到醫療院所進行。在家輸注應維持一定的劑量與速率，除非有醫護專業人員的指示，不要任意改變給藥劑量與速率。

特定族群用藥

腎功能受損患者

腎功能不足患者使用本品並不需要調整劑量。

肝功能受損患者

本品未進行對肝功能不足患者影響的研究。

老年患者

本品用於 65 歲以上的患者之療效與安全性尚未建立，因此對於此類患者並無建議劑量。

兒科患者

本品未曾針對 0-7 歲兒童作過試驗，因此無此年齡層患者的相關療效與安全性資料，也就無法提供此類患者的建議劑量。8-16 歲孩童不需作劑量調整。

給藥方式

給藥前如何稀釋與配製本藥品的說明，請參見 6.6。

4.3 禁忌

對於本品的主要活性成分或賦形劑（參見 6.1）會產生危及生命的過敏反應（過敏性休克反應）患者禁用。

4.4 特別警告與注意事項

免疫原性

由於 agalsidase beta (r-huGAL) 是一種重組蛋白質，因此在酵素活性極少或無殘餘酵素活性的患者預期會出現 IgG 抗體。多數患者在第一次輸注法布瑞酶 3 個月內出現抗 r-huGAL 的 IgG 抗體。臨床試驗中發現，血清抗體呈現陽性的患者經過一段時間後，可能會出現 IgG 抗體力價(titer)逐漸下降（其力價降幅大於或等於最後一次測量尖峰值的 4 倍）(40% 患者)，或變成完全耐受抗體消失（連續兩次免疫沉澱測定(RIP)發現無可測得的抗體）(14% 患者)，或濃度持平呈現高原狀態(35% 患者)。

輸注相關反應

具 r-huGAL 抗體患者比較會出現輸注相關反應。輸注相關反應定義為在輸注當天所出現的任何不良反應。這些患者再次投與 agalsidase beta 時應特別小心（參見 4.8）。應定期監測體內抗體濃度。所有臨床試驗中，有 67% 患者出現一種以上的輸注相關反應（參見 4.8），經過一段時間後，輸注相關反應發生頻率會減少。臨床試驗中以 agalsidase beta 治療之患者出現輕微或中度輸注相關反應後，經過降低輸注速率（~0.15 毫克/分鐘；10 毫克/小時）以及/或是治療前預先投與抗組織胺、paracetamol、ibuprofen 及/或 corticosteroids 之後，能夠改善症狀，繼續完成輸注。

過敏反應

如同其他靜脈輸注蛋白質藥物，本品可能產生過敏類型(allergic type)的過度敏感反應。小部份患者出現急性過敏反應（第一型）。若出現嚴重或過敏性休克反應，應立即停止 Fabrazyme 輸注並施與適當治療，可採用現行的標準醫療急救步驟。在一項臨床試驗中有 6 位患者雖然其 IgE 抗體呈現陽性或 Fabrazyme 皮膚試驗為陽性，在小心嘗試下仍成功地再度給予 Fabrazyme；在此試驗中，再度給藥是從低劑量低輸注速率開始（治療劑量的 1/2 以及最初標準建議輸注速率的 1/25）。一旦患者可以忍受，治療劑量可增加至 1 毫克/公斤，並視患者忍受程度而逐步增加輸注速率。

嚴重腎病患者

Fabrazyme 對治療嚴重腎病患者的腎功能改善效果有限。

4.5 與其他藥品或其他型式之交互作用

本品未曾做過藥物交互試驗與體外代謝研究。但基於其代謝方式，agalsidase beta 應不可能與細胞色素系統 P450 引起的藥物-藥物交互作用有關。由於理論上可能會抑制細胞內 α -galactosidase A 的活性，本品不建議與 chloroquine、amiodarone、benoquin 或者 gentamicin 併用。

4.6 生育力、懷孕與授乳

懷孕

並無 agalsidase beta 使用於懷孕婦女的適當資料。

動物研究顯示本品對胚胎/胎兒發育無直接或間接的傷害作用（參見 5.3）。除非絕對必要，懷孕期間不可使用 Fabrazyme。

授乳

Agalsidase beta 會被分泌至乳汁中，由於並無對 agalsidase beta 經由授乳而對新生兒方面影響的資料，建議使用 Fabrazyme 期間停止餵奶。

生育力

未曾做過評估 Fabrazyme 是否會影響生育力之試驗。

4.7 駕車及機具使用的影響

投與 Fabrazyme 當天可能會有頭暈、思睡、暈眩或昏倒的狀況（參見 4.8），所以會稍微影響駕駛或使用機具的能力。

4.8 副作用

安全性概論

Agalsidase beta (r-huGAL) 是一種重組蛋白質，因此在酵素活性極少或無殘餘酵素活性的患者預期會出現 IgG 抗體。具 r-huGAL 抗體患者比較會出現輸注相關反應。小部份患者會出現急性過敏反應（第一型）（參見 4.4）。

最常見的不良反應包括寒顫、發燒、發冷、噁心、嘔吐、頭痛和感覺異常。67% 患者曾發生過至少一種輸注反應，本品上市後曾有過敏性休克反應的報告。

不良反應列表

收集 Fabrazyme 臨床試驗中的各項不良反應報告，依據全身器官分類與發生頻率（極常見 $\geq 1/10$ ，常見 $\geq 1/100$ 到 $< 1/10$ ，少見 $\geq 1/1000$ 到 $< 1/100$ ）列表於下面，這些臨床試驗總共有 168 位患者（154 位男性與 14 位女性）參與，使用劑量為每兩週至少輸注一次 Fabrazyme 1 毫克/公斤，最多治療 5 年。單一患者所出現的不良反應由於患者數較少，因此被定義為少見的不良反應。本品上市後才有的不良反應報告也列於表中，歸屬於“不清楚”（無法從已有的資料庫中估計）欄位。大部分的不良反應都是輕微到中度等級。

Fabrazyme 療法不良反應發生率

全身器官分類	極常見	常見	少見	不清楚
感染問題	--	鼻咽炎	鼻炎	
免疫系統問題	--	--	--	過敏性休克反應
神經系統問題	頭痛、感覺異常	頭暈、想睡覺、感覺遲鈍、燒灼感、疲倦、昏厥	感覺過度敏感、顫抖	--
眼睛問題	--	流淚增多	眼睛癢、眼睛充血	--
耳朵與內耳迷路問題	--	耳鳴、眩暈	耳部水腫、耳朵痛	--
心臟問題	--	心跳快速、心悸、心跳過慢	竇性心搏過慢	--
血管問題	--	潮紅、高血壓、蒼白、低血壓、熱潮紅	四肢冰冷	--
呼吸道、胸部與縱膈腔問題	--	呼吸困難、鼻塞、喉嚨很緊、哮喘、咳嗽、呼吸困難更加惡化	支氣管痙攣、咽喉痛、流鼻水、呼吸急促、上呼吸道鬱悶	缺氧
腸胃道問題	噁心、嘔吐	腹痛、上腹痛、腹部不適、胃部不適、口腔感覺遲鈍、腹瀉	消化不良、吞嚥困難	--
皮膚與皮下組織問題	--	搔癢、蕁麻疹、出疹子、紅斑、全身癢、血管神經性水腫、臉腫、斑丘疹	網狀青斑、紅斑疹、癢疹、皮膚變色、皮膚不適	白血球破碎性血管炎
骨骼肌與結締組織問題	--	四肢疼痛、肌肉痛、背痛、肌肉痙攣、關節痛、肌肉很緊、骨骼肌僵硬	骨骼肌痛	--
一般性問題與注射部位問題	寒顫、發燒、發冷	疲倦、胸部不適、發熱、周邊水腫、疼痛、無力、胸痛、臉腫、體溫過高	發熱或發冷、類流感症狀、注射部位疼痛、輸注部位反應、注射部位堵塞、不舒服、水腫	--
腎臟及泌尿系統問題				膜狀腎絲球腎炎
檢驗值問題				氧氣飽和度減少

本表格內 $\geq 1\%$ 的定義為有 2 位或 2 位以上患者出現反應。

以上不良反應詞彙來源為國際醫學用詞辭典(MedDRA)。

特定不良反應描述

輸注相關反應

輸注相關反應最常見的是發燒與寒顫。其他症狀包括輕微到中度呼吸困難，缺氧（氧氣飽和度下降）、喉嚨很緊、胸部不適、潮紅、蕁麻疹、臉部水腫、血管神經性水腫、鼻炎、支氣管痙攣、喘鳴聲、高血壓、低血壓、心跳快速、心悸、腹痛、噁心、嘔吐、輸注引起的疼痛包括四肢疼痛、肌肉痛與頭痛。這些輸注相關過敏症狀可利用降低輸注速率，及併用非類固醇消炎止痛劑、抗組織胺與/或糖皮質類固醇來有效地改善。67% 患者曾發生至少一種輸注反應。這些反應大部份是由 IgG 抗體形成與/或活化補體系統所引發的，少部分患者是因為出現 IgE 抗體（參見 4.4）。

兒科患者

有限的資料顯示兒科患者（超過 7 歲）使用 Fabrazyme 的安全性資料跟成年患者沒有差異。

疑似不良反應之報告

藥品上市後通報疑似不良反應是很重要的。這可使藥品的利益/風險持續獲得監測。健康照護專業人員應於全國藥物不良反應通報系統通報任何疑似不良反應。

4.9 過量

臨床研究顯示曾使用高達 3 毫克/公斤的劑量，發生不良反應之情形與 1 毫克/公斤相似。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥理療效分類：其他消化道及新陳代謝類藥物、酵素。ATC 碼：A16AB04

法布瑞氏症

法布瑞氏症是一種遺傳異質性與多器官進行性疾病，男女患者都有。其特徵是缺乏 α -galactosidase， α -galactosidase 活性的降低或缺乏會導致 GL-3 堆積在各種細胞溶小體內，包括內皮細胞與實質細胞的溶小體，結果因腎臟、心臟與心血管併發症而導致危及生命的臨床惡化現象。

作用機轉

酵素替代療法的基本原理是重建一個足以清除蓄積在組織器官內受質的酵素活性濃度，從而防止這些器官功能因遭受不可逆破壞而持續衰退，或使衰退停止、穩定甚至好轉。

Agalsidase beta 靜脈輸注後，會迅速離開循環系統，被血管內皮細胞與實質細胞吸收到溶小體內，此吸取過程可能是經由 6-磷酸甘露糖、甘露糖與 asialoglycoprotein 等接受器完成。

臨床療效與安全性

曾以一個兒童試驗、一個劑量探索試驗、兩個雙盲安慰劑對照試驗以及一個包含男性與女性的開放性延伸試驗來評估 Fabrazyme 的療效與安全性。

在劑量探索試驗中，用來評估療效的使用劑量為每兩週投與 0.3 或 1.0 或 3.0 毫克/公斤以及每兩週投與 1.0 或 3.0 毫克/公斤。每種用量都有腎臟、心臟、皮膚與血漿中 GL-3 減少情形。血漿中 GL-3 的清除與使用劑量成正相關，不過當用量為 0.3 毫克/公斤時比較沒有相關性。此外，輸注相關過敏反應也是與使用劑量成正相關。

在第一個安慰劑對照的臨床試驗中，經過 20 週的治療後，Fabrazyme 能有效地從腎臟的血管內皮中清除 GL-3。相較於對照組中沒有任何一位達成清除，在接受法布瑞酶 (Fabrazyme) 治療的患者中卻有 69% (20/29) 達成清除 ($p < 0.001$)。此外，agalsidase beta 治療組患者其腎臟、心臟及皮膚與其他個別器官中所減少的 GL-3 比安慰劑組患者顯著 ($p < 0.001$)，此結果更加印證 Fabrazyme 是有效的。接下來的開放性延伸試驗也證實了 agalsidase beta 可持續清除腎血管內皮細胞的 GL-3，結果顯示在第 6 個月時 49 位患者中有 47 位 (96%) 達到療效指標，以及在試驗結束 (5 年) 時 8 位患者中全部 (100%) 皆可顯示療效。腎臟中其他型態細胞的 GL-3 也有被清除。治療後血漿中 GL-3 濃度很快恢復正常，經過 5 年仍然維持正常。

大部份患者經由腎絲球過濾速率、血清肌酐酸及蛋白尿的檢測顯示腎功能相當穩定。不過，某些嚴重腎病患者使用 Fabrazyme 療法對腎功能的改善很有限。

雖然並未進行特定的試驗來評估藥物對神經性病徵與症狀的效果，現有的試驗結果顯示酵素取代療法可減輕疼痛與改善生活品質。

一項 82 位患者參與的雙盲安慰劑控制對照試驗，目的在於研究 Fabrazyme 是否可降低腎臟、心臟或心血管疾病發生率或死亡率。試驗結果顯示 Fabrazyme 組患者臨床事件發生率比安慰劑組來得少 (風險降低 53% (intent-to-treat, $p = 0.0577$); 風險降低 61% (per-protocol, $p = 0.0341$))。不論是腎臟、心臟或心血管事件，結果都一致。

這些試驗結果顯示隔週給予 Fabrazyme 1 毫克/公斤劑量對於早期或晚期法布瑞氏症患者的主要臨床預後有幫助。由於這個疾病是逐漸惡化的，及早診斷與治療關係到是否能達到最佳預後。

另一個試驗有 21 位男性患者參與，研究目的在於追蹤不同給藥劑量下腎臟與皮膚組織的 GL3 廓清作用。大部份患者經過隔週給予 1 毫克/公斤劑量 24 週後，改用每兩週 0.3 毫克/公斤 18 個月的劑量仍可維持腎臟微血管內皮細胞、其他類型腎細胞與皮膚 (表層皮膚微血管內皮細胞) GL-3 的廓清率。不過，在比較低的劑量下，相較於 GL-3 廓清作用更須重視某些患者 IgG 抗體產生的影響。由於試驗設計的侷限性 (人數太少)，無法得到維持劑量應為多少的結論，不過試驗結果顯示在每兩週 1 毫克/公斤的初步紮實劑量 (debulking dose) 後，某些患者以每兩週投與 0.3 毫克/公斤的劑量就可維持 GL-3 的廓清作用。

本品上市後，汲取患者一開始用每兩週 1 毫克/公斤劑量，接著將劑量降低治療一段時間的經驗。這些患者中，曾有自發性通報下列症狀增多的情形，包含疼痛、感覺異常與腹瀉、心臟或中樞神經系統或腎臟問題。這些通報症狀與法布瑞氏症的自然病程類似。

兒科患者

一項開放性的兒科試驗中，共有 16 位法布瑞氏症患者 (8-16 歲，14 位男童，2 位女童) 接受治療一年，所有在治療前有 GL-3 蓄積的患者都有達到表層皮膚血管內皮細胞內 GL-3 的廓清作用。由於兩位女童的表層皮膚血管內皮細胞，在治療前只有極少或完全沒有 GL-3 的蓄積，使得此項試驗結果只適用於男童。

5.2 藥物動力學特性

在靜脈輸注 agalsidase beta 的劑量分別為 0.3 毫克/公斤、1 毫克/公斤及 3 毫克/公斤時，由於清除率的下降，因此 AUC 值的增加要比劑量增加的比例要大些，這顯示有飽和的清除率。排除半衰期則與劑量有關，範圍介於 45 到 100 分鐘。

給予成年患者靜脈輸注 agalsidase beta，輸注時間約 300 分鐘，劑量為 1 毫克/公斤的劑量每二週一次後，平均最高血中濃度 (C_{max}) 範圍在 2000 - 3500 ng/ml，而 AUC_{inf} 範圍在 370-780 $\mu g \cdot min/ml$ 、穩定態之分佈體積 (V_{ss}) 範圍在 8.3 到 40.81 之間，血漿清除範圍為 119-345 毫升/分鐘、及平均排除半衰期為 80 - 120 分鐘。

Agalsidase beta 是一種蛋白質，會經由蛋白質水解而代謝分解，因此肝臟功能不足並不會影響 agalsidase beta 的臨床藥物動力學。此外僅有很小部份的 agalsidase beta 經腎臟排出。

兒科患者

曾有 15 位兒科患者 (8.5 歲到 16 歲，體重 27.1 到 64.9 公斤) 接受法布瑞酶藥物動力學研究。研究結果顯示此族群患者體重不會影響 agalsidase beta 的廓清。基線時的廓清率為 77 毫升/分鐘，穩定態之分佈體積 (V_{ss}) 為 2.61、半衰期為 55 分鐘。IgG 血清轉換後，廓清率降為 35 毫升/分鐘，穩定態之分佈體積 (V_{ss}) 增為 5.41、半衰期則增為 240 分鐘。在血清轉換後所有變化的總作用依據 AUC 與 C_{max} 換算後，為增加 2 到 3 倍的暴露。這些患者在血清轉換後增加暴露的情況下，並未出現非預期的安全性問題。

5.3 臨床前安全性資料

臨床前資料顯示基於藥理學之安全性、單一劑量毒性與重複劑量毒性以及胚胎/胎兒毒性等研究，本品對人體並無傷害。未曾作其他生長階段的試驗。未執行動物或人體試驗以評估基因毒性及致癌性危險。

6. 藥劑學特點

6.1 賦形劑

甘露醇 (Mannitol)

含一個分子水之磷酸鈉單鹽基 (Sodium phosphate monobasic, monohydrate)

含七個分子水之磷酸鈉雙鹽基 (Sodium phosphate dibasic, heptahydrate)

6.2 不相容性

因缺少相容性的研究，本品不可與其他藥品在同一輸注液中混合。

6.3 保存期限

參閱外盒標示。

配製及稀釋之注射溶液

從微生物學的觀點來看，本品應於開封後立即使用。若無法立即使用，開封後如何貯存，以及應否使用是使用者的責任。配製後注射液不可貯存應立即稀釋使用，稀釋後溶液在攝氏 2-8 度下最多放置 24 小時。

6.4 儲存特別注意事項

儲存在攝氏 2-8 度 (置於冰箱中)。

配製後貯存條件與藥物的稀釋，參見 6.3。

6.5 包裝容器的種類與組成

Fabrazyme 35 毫克裝於透明之 Type 1、20 毫升的玻璃小瓶中。封口是以鋁密封之塑膠易掀蓋及矽膠塞子構成。

包裝：每盒內有 1、5、10 小瓶。並非所有包裝均有上市。

6.6 使用、處理及棄置之方法

本品為供輸注用之濃縮粉末需以注射用水進行配製後，再以 0.9% 的靜脈注射用生理食鹽水稀釋後，才供靜脈輸注使用。

無菌技術操作

1. 需先依據個別患者之體重來決定應取多少瓶注射劑，然後再從冰箱中將之取出，靜置一段時間讓其回溫 (大約 30 分鐘)。每一瓶 Fabrazyme 僅供一次使用。

配製

- 以 7.2 毫升的注射用水來進行配製。避免直接用力將注射用水注入小瓶中的粉末上，以免溶液產生泡沫。不要將注射用水直接加在凍晶粉塊上，應沿著注射小瓶內壁緩慢的滴入，如此即可避免形成泡沫。輕輕地轉動或傾斜注射瓶，不可上下搖晃或劇烈旋轉。
- 配製後溶液每毫升含 5 毫克之 agalsidase beta，外觀為澄清無色溶液。配製後溶液之酸鹼值約為 7.0。在做進一步稀釋前，以肉眼檢查每一瓶配製後溶液內是否有未溶之顆粒或變色的現象產生。勿使用任何含顆粒或變色的溶液。
- 配製後的溶液應立即進行稀釋，以免放置一段時間後形成蛋白質顆粒。
- 任何未使用的藥品或廢棄物應依規定丟棄。

稀釋

- 在依據患者所需劑量的 Fabrazyme 配製後，於注射液加入輸注袋內之前，建議先抽出等體積的 0.9% 氯化鈉靜脈輸注液。
- 排出輸注袋內的空氣以免空氣與輸液產生交互作用。
- 從每個注射小瓶中慢慢地抽出 7 毫升 (相當於 35 毫克) 的配製注射液，直到獲得患者所需藥量的總體積。不可用含過濾器之針頭以免形成泡沫。
- 慢慢地將配製後溶液直接注入 0.9% 氯化鈉靜脈輸注液中 (針頭須伸入輸注液，不要在空氣中注入，以免產生泡沫)，使最後的輸注液濃度在 0.05 毫克/毫升到 0.7 毫克/毫升之間。不同患者所需劑量不同，最後得到的 0.9% 氯化鈉輸注液總體積也不同 (50 到 500 毫升不等)。劑量低於 35 毫克患者至少需要 50 毫升，劑量在 35 到 70 毫克之間的患者至少需要 100 毫升，劑量在 70 到 100 毫克患者至少需要 250 毫升，劑量大於 100 毫克患者只能用 500 毫升。輕輕地上下反轉或揉捏輸注袋使稀釋後溶液充分混合。不要搖晃或劇烈攪動輸注袋。

投藥

- 建議使用含低蛋白結合 0.2 微米過濾膜之輸注管線給藥，如此可濾除一些蛋白質顆粒，濾除這些顆粒不會減損 agalsidase beta 的活性。一開始之輸注速率勿超過 0.25 mg/min (15 mg/hr)，以減少過敏反應的發生，等患者能忍受時，再逐漸提高後續輸液的輸注速率。

製造廠：

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

包裝貼標廠：

Genzyme Corporation

11 Forbes Road, Northborough, MA 01532, USA

藥商：賽諾菲股份有限公司

地址：臺北市信義區松仁路 3 號 7 樓