

核准日期：
修改日期：

艾度硫酸酯酶 β 注射液說明書

請仔細閱讀說明書並在醫師指導下使用

【藥品名稱】

通用名稱：艾度硫酸酯酶 β 注射液

商品名稱：海芮思/Hunterase

英文名稱：Idursulfase beta Injection

中文拼音：Aidulusuanzhimeibeita Zhusheye

【成份】

活性成份：艾度硫酸酯酶 β 。

輔料：磷酸氫二鈉，磷酸二氫鈉，氯化鈉，聚山梨酯 20, 注射用水適量。

【性狀】

無色澄明液體，可帶輕微乳光。

【適應症】

用於確診的黏多糖貯積症 II 型 (MPS II, 亨特綜合征) 患者的酶替代治療。本品尚未在 38 個月齡以下兒童中開展臨床試驗。

【規格】

6mg (3ml) /瓶

【用法用量】

1 推薦劑量

Hunterase 的推薦劑量方案為 0.5 mg/kg 體重，每週一次靜脈輸注。Hunterase 是一種靜脈注射濃縮液，使用前須採用 100 mL 0.9% 氯化鈉注射液稀釋。每瓶 Hunterase 含 2.0 mg/mL 艾度硫酸酯酶舊蛋白溶液 (6.0 mg) 可抽取體積為 3.0 mL，僅供一次性使用。建議使用配備 0.2 微米 ($C_{\mu m}$) 篩檢程式的輸液器。

應在 1-3 小時內完成總體積輸注。如果發生輸液反應，患者可能需要延長輸注時間，但是，輸注時間不應超過 8 小時。在輸注開始前 15 分鐘內，初始輸注速率應為 8 ml/hr。如果輸注的耐受性良好，可每 15 分鐘增加 8 ml/hr，以在規定時間內給予全部藥液量。但是，輸注速率不得超過 100 ml/hr。如果發生輸

液反應，根據臨床判斷，可以減慢輸注速率或暫停輸注，或停止輸注。

Hunterase 不應在輸液管內與其他產品同時進行輸注。

2. 製備和給藥說明

使用無菌技術，Hunterase 應由專業醫護人員進行製備和給藥。

根據患者的體重和 0.5 mg/kg 推薦劑量確定應給予的 Hunterase 總體積和所需藥瓶數量。

患者體重 (kg) x 0.5 mg/kg Hunterase + 2 mg/mL = Hunterase 總體積 (C mL)

Hunterase 總體積 (C mL) + 3 mL / 瓶 = (藥瓶) 總數
(四捨五入以確定應抽取的 Hunterase 總體積所需的整瓶數量。)

目視檢查每個小瓶。Hunterase 是一種澄清至輕微乳光、無色溶液。如果小瓶內溶液存在變色情況或顆粒物質，請勿使用該溶液。請勿搖晃 Hunterase。

使用 100 mL 0.9% 氯化鈉注射液稀釋計算的 Hunterase 總體積。稀釋後，應輕輕混合輸液袋內的溶液，但勿搖晃。如果稀釋溶液在製備後 8 小時內未使用或冷藏，則應將其丟棄。稀釋溶液可在冷藏條件下最長儲存 48 小時。

【不良反應】

以下內容包括本品臨床試驗的不良反應、免疫原性、上市後不良反應以及同類藥品的不良反應 4 個部分。

由於臨床試驗是在各種不同條件下進行的，因此觀察到的某種藥物臨床試驗中的不良反應發生率不能直接與其它藥物臨床試驗中的不良反應發生率相比較，可能也不能反映臨床實踐中觀察到的不良反應發生率。

1. 本品臨床試驗中的不良反應

截至目前，本品進行了 3 項臨床試驗，每週一次接受 Hunterase 治療的患者在臨床試驗期間發生的所有不良反應如下所述。

1/11 期試驗：對 31 名 6 至 35 歲並患有 MPS II 的男性患者進行了一項為期 24 周、單盲、活性藥物對照的 Hunterase 臨床試驗。31 名患者均為既往接受過酶替代治療的韓國人，所有受試者隨機分配至三個試驗組 (Hunterase 0.5 mg/kg, 每週一次：10 例受試者；Hunterase 1.0 mg/kg, 每週一次：10 例受試者；以及活性對照藥 Elaprase 0.5 mg, 每週一次：11 例受試者)。該試驗中，Hunterase 的不良反應發生例數 (發生率) 分別為：0.5 mg/kg 組發生蕁麻疹 1 例 (10%)，濕癢 1 例 (10%)，病情惡化 1 例 (10%)。1.0 mg/kg 組發生蕁麻疹 2 例

(20%)。

IIIb 期試驗：對 6 名小於 6 歲並患有 MPS II 的男性患者進行了一項為期 52 周、單臂、開放標籤、非對照的 Hunterase 臨床試驗。6 名患兒均為既往接受過酶替代治療的韓國人。給予受試者 Hunterase 0.5 mg/kg, 每週一次的治療，持續 52 周。在本試驗受試者中的不良反應包括蕁麻疹 1 例(16.7%)，咳嗽 1 例(16.7%)。

田 期試驗：該試驗為一項為期 52 周雙盲、隨機、以同類品種 Elaprase 為活性對照（第 1 部分）和開放性、歷史安慰劑對照（第 2 部分）試驗 納入中國 MPS II 初治患者。在已完成的第 1 部分中，將 20 名 5 至 53 歲的中國初治男性 MPS II 患者隨機分配至 2 個治療組：Hunterase 0.5 mg/kg, 每週一次：12 例受試者；活性藥物 0.5 mg/kg 每週一次：8 例受試者。在 Hunterase 0.5 mg/kg 每週一次的受試者中觀察到的不良反應包括：鼻咽炎 6 例 (50.0%)，心瓣膜疾病 3 例 (25.0%)，呼吸系統疾病 1 例(8.3%)，喉炎 1 例 (8.3%)，慢性中耳炎 1 例 (8.3%)，心臟擴大 1 例 (8.3%)，右心房擴大 1 例(8.3%)，右心室肥大 1 例(8.3%)，全眼球炎 1 例 (8.3%)，血小板減少症 1 例(8.3%)，口腔潰瘍 1 例(8.3%)，射血分數降低 1 例(8.3%)，心電圖標低電壓 1 例 (8.3%)，關節痛 1 例 (8.3%)，血尿症 1 例 (8.3%)，異物 1 例(8.3%)，強直性驚厥 1 例 (8.3%)。

2. 本品免疫原性

本品的免疫原性在已完成的 2 項臨床試驗（納入既往接受過艾度硫酸酯酶治療的患者）和正在進行的 1 項試驗（納入中國初治患者）中已有初步評估。

在 I/II 期試驗中，治療 24 周後的免疫原性檢測結果顯示，三個試驗組中任何受試者的 Hunterase 抗體和中和抗體的狀態均未變化。在 III b 期試驗中，在 52 周 Hunterase 給藥期間，入組時 Hunterase 抗體為陰性的受試者無新增抗體。

在正在進行的 III 期臨床試驗中，第 1 部分（已完成）資料在免疫原性終點上進行了探索性分析。儘管在第 1 部分中未進行統計分析，但對可獲得資料進行了描述性展示：在試驗期間對抗藥抗體 (ADA) I 中和抗體呈至少一次陽性的受試者被定義為 ADA 陽性/中和抗體陽性，並且對抗體呈陽性的受試者進行了中和抗體檢測。在 Hunterase 組中，ADA 陽性的受試者人數為 12 名 (100.00%)。在 Hunterase 組中，基線時 ADA 陰性但在試驗訪視結束時 ADA 陽性的受試者人數為 5 名受試者 (41.67%)，在試驗結束時 Hunterase 組血清抗體從陽性轉為

陰性的受試者共 6 名 (50.00%)。在 Hunterase 組中，通過細胞攝取中和法和酶活性中和法確認的中和抗體陽性的受試者數分別為 2 名受試者 (16.67%) 和 5 名受試者 (41.67%)。

3 本品上市後不良反應

Hunterase 上市後發現下列不良反應，包括超敏反應、頭暈、睡眠過度、口水腫、嘔吐、血管性水腫、皮疹、皮膚變色、皮膚反應、蕁麻疹、輸液部位皮疹、水腫、導管置入。由於這些反應是由樣本量不詳的人群自發報告，因此並不能可靠地估計其發生頻率或確定其與藥物暴露之間的因果關係。

4. 同類品種的不良反應發生情況

據國外文獻報導，同類品種在臨床試驗及上市後中還觀察到了以下不良反應，包括：類速發/速發過敏反應、頭痛、震顫、發組、心律不齊、心動過速、潮紅、高血壓、低血壓、哮喘、呼吸困難、缺氧、支氣管痙攣、呼吸急促、腹痛、噁心、腹瀉、腫舌、消化不良、紅斑、發熱、胸痛、輸液部位腫脹、面部水腫、外周水腫、輸液相關反應。

【禁忌】

對本品成份或任何輔料發生過重度或危及生命的超敏反應者。

【注意事項】

輸液相關反應

Hunterase 給藥的患者可能發生輸液相關反應。最常見的輸液相關反應大多數為輕中度，包括皮膚反應（蕁麻疹、皮疹、滌癢）、發熱、頭痛、高血壓和潮紅。通過減慢輸注速率、中斷輸注或給予藥物（抗組胺藥和/或皮質類固醇）可以治療或改善輸液相關反應。

速發過敏反應和超敏反應

在 Hunterase 臨床試驗及應用中尚未觀察到危及生命的嚴重速髮型過敏反應，但在輸注 Hunterase 的同類藥物期間觀察到一些患者發生危及生命的嚴重速髮型過敏反應，反應包括呼吸窘迫、缺氧、低血壓、驚厥發作和/或血管性水腫。由千可能發生輸注期間嚴重速髮型過敏反應，因此輸注 Hunterase 時應準備好隨時可用的適當醫療支持措施。如發生輸注期間嚴重速髮型過敏反應，則後續輸注應在輸注前或期間通過使用抗組胺藥和/或皮質類固醇、減緩 Hunterase 輸注速率和/或提前停用 Hunterase（如果出現嚴重症狀）進行管理。

與給藥相關的急性呼吸系統併發症

呼吸功能受損或急性呼吸道疾病患者因輸液反應而發生危及生命的併發症風險可能更高。

急性心肺功能衰竭風險

在 Hunterase 臨床試驗及上市應用中尚未發現急性心肺功能衰竭病例，但據國外文獻報導，易受迴圈負荷過大影響的患者，或患有急性潛在呼吸系統疾病或心臟和／或呼吸功能受損，且有輸液限制指征的患者在使用同類產品輸注過程中可能有心臟或呼吸狀態嚴重惡化的風險。在使用 Hunterase 輸注過程中，應隨時準備適當的醫療支援和監測措施，根據需要延長觀察時間。

基因完全缺失／大片段基因重排患者

Hunterase 用藥和基因的相關性目前尚未得出確定性的結論。據國外文獻報導，基因完全缺失／大片段基因重排的兒科患者暴露于同類品種後，出現抗體（包括中和抗體）的概率較高。與錯義突變基因型患者相比，該基因型患者發生輸液相關不良事件的概率較高，並傾向於表現出療效不顯著（通過尿液中糖胺聚糖的量、肝臟大小和脾臟體積的減少進行評估）。

謹慎注射

輸注 Hunterase 後反復發生嚴重的輸液相關反應的患者。

有對 Hunterase 成分過敏病史的患者。

有因 Hunterase 成分發生休克病史的患者。

【孕婦及哺乳期婦女用藥】

妊娠期

目前尚未在女性黏多糖貯積症II型患者中開展臨床試驗，尚不清楚對人體的潛在風險。因此除非有明確的必要性，否則妊娠期間不建議使用本品。

哺乳期

尚不清楚本品是否可經人乳汁分泌，本品應慎用於哺乳期女性。

【兒童用藥】

臨床試驗中的包括 38 月齡及以上的兒童及青少年患者，試驗結果顯示對 Hunterase 治療的應答與成人相似。用法用量無需調整。

【老年用藥】

尚未在老年患者中開展該藥物的臨床試驗。

【藥物相互作用】

尚未正式開展本品的藥物相互作用試驗。

【藥物過量】

尚無 Hunterase 用藥過量經驗。

【臨床試驗】

截至目前，Hunterase 的臨床試驗中有 2 項已完成試驗，包括 1 項 1/11 期試驗和 1 項 IIIb 期試驗。還有 1 項為正在進行的 III 期試驗。

試驗 1 是一項在 MPS II 受試者中開展的 1/11 期單盲、隨機、以同類品種 Elaprase 為活性對照臨床試驗。靜脈輸注給藥，每週一次，持續 24 周。招募了 31 例年齡 6 至 35 歲、既往接受過酶替代治療的韓國男性受試者並隨機分配至三個試驗組（Hunterase 0.5 mg/kg, 每週一次：10 例受試者；Hunterase 1.0 mg/kg, 每週一次：10 例受試者；以及活性對照藥 0.5 mg/kg, 每週一次：11 例受試者）。該試驗的主要目的是基於尿 GAG 從基線到第 24 周的變化百分比藥效學測量指標評估 Hunterase 的療效。次要療效目的包括從基線到第 24 周的尿 GAG 變化，6 分鐘步行試驗 (6-MWT) 變化和變化百分比，肝臟體積變化和變化百分比，心臟大小變化和變化百分比，心臟功能變化，關節活動度變化和變化百分比，以及肺功能變化。主要觀察終點如表 1 所示。

表 1 1/11 期臨床試驗主要試驗終點結果

觀察終點 (均值±SD)	24 周治療 <ITT 人群)		
	Hunter ase 組 0.5mg/kg, 每 周 一次	Hunter ase 組 1.0 mg/kg, 每 周 一次	活性對照組 0.5 mg/kg, 每週 一次
尿 GAG 變化%	-29.5(±15.5)	-41.1(±10.2)	-15.3(±18.9)
6- MWT 變化%	19(±18.4)	15.1(±13.8)	0.8(±10.9)
FVC 變化%	7.9(±11.3)	15.8(±7)	1.7(±7.6)
肝臟體積變化%	-5(±18.4)	-5.9(±25.1)	-11.4(±19.8)

試驗 2 是一項針對小於 6 歲 MPS II 兒童患者的 IIIb 期、單臂、非對照、開放標籤試驗。該試驗納入了 6 例既往接受過酶替代治療的韓國患兒，予以靜脈輸注 Hunterase 0.5 mg/kg, 每週一次，持續 52 周。本試驗的主要目的是通過收集

不良事件（包括輸液相關不良事件）相關資訊進行安全性評估。次要目的包括審查 52 周治療後 ECG、生命體征、實驗室檢查和體格檢查結果的變化，免疫原性評估，以及尿 GAG 的變化。

經 Hunterase 治療 52 周後，主要的療效結果如表 2 所示。

表 2 III b 期臨床試驗主要療效終點結果

觀察終點 (均值 ±SD)	52 周治療 OTT 人群)			較基線 P 值
	Hunter ase 組 0.5mg/kg, 每週一次			
	基線值	末次訪視 值	較基線的改變	
尿 GAG 變化	169.00 ± 30.98	133.88 ± 37.74	-35.12 ±30.64 mg GAG/g 肌 酐	p=0.0377
尿 GAG 變化%	I	I	-20.62±20.67%	p=0.0584

試驗 3 是一項評估 Hunterase 對亨特綜合征（黏多糖貯積症 II 型）患者的療效和安全性的隨機、雙盲、以 Elaprase 為活性對照（第 1 部分）和開放標籤、歷史安慰劑對照（第 2 部分）的 3 期試驗。該試驗全部納入了中國初治患者。在已完成的第 1 部分中，將 20 名 5 至 53 歲的中國初治男性 MPS II 患者隨機分配至 2 個治療組（Hunterase 0.5 mg/kg, 每週一次，12 例受試者；活性藥物 0.5 mg/kg 每週一次，8 例受試者）。第 1 階段試驗的探索性療效結果為：第 53 周 6-MWT 相對基線值的變化量分別是 Hunterase 組 52.33±34.49m，活性藥物組 44.7±49.30m。第 53 周尿 GAG 較基線的變化量分別為 Hunterase 組 -203.55 ±152.39 mg GAG/g 肌酐，活性藥物組 -166.15±90.21 mg GAG/g 肌酐。另外，通過腹部 MRI 測定肝臟和脾臟的體積，發現 Hunterase 組和活性藥物組受試者在接受給藥後肝臟和脾臟的體積均減小。

【藥理毒理】

藥理作用

黏多糖貯積症 II 型（MPS II, 也稱亨特綜合征）是一種 X 染色體連鎖隱性疾病，由溶酶體酶艾度糖醛酸-2-硫酸酯酶（IDS）缺乏引起。MPS II 患者由 IDS 缺乏或不足，糖胺聚糖（GAG）在多種細胞的溶酶體中逐漸積累，導致細胞充血、器官腫大、組織破壞及系統功能障礙。

艾度硫酸酯酶 p 可提供外源性 IDS 供細胞溶酶體攝取，該酶寡糖鏈上的甘

露糖-6-磷酸 (M6P) 可與細胞表面的 M6P 受體結合，進入細胞溶酶體分解代謝積累的 GAG。

毒理研究

遺傳毒性

尚未開展艾度硫酸酯酶⁰的遺傳毒性試驗。

生殖毒性

雄性大鼠每週 2 次靜脈注射艾度硫酸酯酶 5mg/kg (以體表面積計算，約為人體推薦劑量的 1.6 倍)，對雄性大鼠的生育力未見明顯影響。尚未在雌性動物中開展艾度硫酸酯酶^p的生殖毒性試驗。

致癌性尚未開展艾度硫酸酯酶^p的長期致癌性試驗。

【藥代動力學】

III 期研究中對既往未接受過 ERT 治療的亨特綜合征患者進行的雙盲、隨機化、活性對照研究，收集了由 12 名患者組成的試驗組 (Hunterase) 的藥代動力學數據。每週一次靜脈內給予 0.5 mg/kg 的 Hunterase，持續 52 周 (共 13 個週期)，並在訪視 2 (週期 1D1) 和訪視 26 (週期 7D1) 給藥前即刻、開始輸注後 5 分鐘、1、2、6、8、12、24、48 小時採集血液以評估藥代動力學 (共 9 個采血點)。使用抗原特異性 ELISA 測定法定量測定艾度硫酸酯酶^P的血清濃度。主要藥代動力學參數如下：

表 3 III 期临床研究 Hunterase 药代动力学参数表

PK 参数	第 1 周期第 1 天 ²	第 7 周期第 1 天 ²
	(n=12 ³)	(n=11 ⁴)
	平均值±SD	平均值±SD
AUC _{last} (hr*ng/mL)	7630.25±2181.50	7214.24 ± 3196.28
AUC _{nr} (hr*ng/mL)	8600.31±2610.73	7893.92 ± 3644.12
C _{max} (ng/mL)	718.463±175.74	743.69 ± 295.67
T _{max} (hr) 1	2.03 (1.92-8.07)	1.97 (1.35---6.02)
t _{1/2} (hr)	14.13±4.14	11.70 ± 4.89
CL _C mL/hr/kg)	63.93±21.50	126.55 ± 208.41
V _d C _m (衛g)	1217.78±282.44	1630.97 ± 2080.95
MRT _{last} (hr)	10.28±1.93	8.97 ± 2.99
MRT _{inf} (hr)	15.70±4.00	13.00 ± 4.99

1) T_{max}• 中位數 (範圍)。

2) 每個週期為 4 周。

3) 無法獲得 1 名受試者的斜率相關評價參數。

4) 由千低千定量下限， 1 名受試者未納入PK分析。

未進行藥物乳汁分泌、胎盤屏障和血腦屏障的相關動力學研究。未對特殊人群進行藥代動力學研究。

【貯藏】

本品儲存于 2°C 至 8°C 冷藏條件下。

避光保存，不得冷凍，不得振搖。

超過本品標識有效期後，不得使用。

本品不含防腐劑，稀釋後的溶液應立即使用。如果不能立即使用，稀釋後的溶液可在 2°C 至 8°C 下冷藏儲存最長 48 小時，如果在室溫下儲存，則必須在 8 小時內使用。

【包裝】

6 mL 容量的透明 I 型玻璃注射劑瓶，配灰色特氟龍塗覆氯丁橡膠瓶塞和易拉蓋。1 瓶/盒。

【有效期】

30 個月。

【執行標準】

【批准文號】

【上市許可持有人】

企業名稱：綠十字， Green Cross Corporation

註冊地址： 586 Gwahaksaneop 2-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si,
Chungcheongbuk-do, Republic of Korea

【生產企業】

企業名稱：綠十字， Green Cross Corporation

生產位址： 586 Gwahaksaneop 2-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju-si,
Chungcheongbuk-do, Republic of Korea

電話和傳真號碼： 0082-31-260-9106; 0082-31-260-9408

網址或電子信箱： www.greencross.com

【境內聯繫機構】

企業名稱：諾愛藥業（上海）有限公司

註冊地址：中國（上海）自由貿易試驗區耀華路251號一幢一層

聯繫電話： 400-821-5085

網址： www.canbridgepharma.com