

核准日期：
修改日期：

艾度硫酸酯酶 p 注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：艾度硫酸酯酶⁰注射液

商品名称：海芮思/Hunterase

英文名称：Idursulfase beta Injection

汉语拼音：Aidulusuanzhimeibeita Zhusheye

【成份】

活性成份：艾度硫酸酯酶p。

辅料：磷酸氢二钠，磷酸二氢钠，氯化钠，聚山梨酯 20, 注射用水适量。

【性状】

无色澄明液体，可带轻微乳光。

【适应症】

用于确诊的黏多糖贮积症 II 型 (MPS II, 亨特综合征) 患者的酶替代治疗。本品尚未在 38 个月龄以下儿童中开展临床试验。

【规格】

6mg (3ml) /瓶

【用法用量】

1 推荐剂量

Hunterase 的推荐剂量方案为 0.5 mg/kg 体重，每周一次静脉输注。Hunterase 是一种静脉注射浓缩液，使用前须采用 100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释。每瓶 Hunterase 含 2.0 mg/mL 艾度硫酸酯酶蛋白溶液 (6.0 mg)可抽取体积为3.0 mL, 仅供一次性使用。建议使用配备 0.2 微米 (µm) 过滤器的输液器。

应在 1-3 小时内完成总体积输注。如果发生输液反应，患者可能需要延长输注时间，但是，输注时间不应超过 8 小时。在输注开始前 15 分钟内，初始输注速率应为 8 ml/hr。如果输注的耐受性良好，可每 15 分钟增加 8 ml/hr，在规定时间内给予全部药液量。但是，输注速率不得超过 100 ml/hr。如果发生输

液反应，根据临床判断，可以减慢输注速率和/或暂停输注，或停止输注。

Hunterase 不应在输液管内与其他产品同时进行输注。

2. 制备和给药说明

使用无菌技术，Hunterase 应由专业医护人员进行制备和给药。

根据患者的体重和 0.5 mg/kg 推荐剂量确定应给予的 Hunterase 总体积和所需药瓶数量。

患者体重 (kg) x 0.5 mg/kg Hunterase + 2 mg/mL = Hunterase 总体积 (mL)

Hunterase 总体积 (mL) ÷ 3 mL / 瓶 = (药瓶) 总数
(四舍五入以确定应抽取的 Hunterase 总体积所需的整瓶数量。)

目视检查每个小瓶。Hunterase 是一种澄清至轻微乳光、无色溶液。如果小瓶内溶液存在变色情况或颗粒物质，请勿使用该溶液。请勿摇晃 Hunterase。

使用 100 mL 0.9% 氯化钠注射液稀释计算的 Hunterase 总体积。稀释后，应轻轻混合输液袋内的溶液，但勿摇晃。如果稀释溶液在制备后 8 小时内未使用或冷藏，则应将其丢弃。稀释溶液可在冷藏条件下最长储存 48 小时。

【不良反应】

以下内容包括本品临床试验的不良反应、免疫原性、上市后不良反应以及同类药品的不良反应 4 个部分。

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，因此观察到的某种药物临床试验中的不良反应发生率不能直接与其它药物临床试验中的不良反应发生率相比较，可能也不能反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

1. 本品临床试验中的不良反应

截至目前，本品进行了 3 项临床试验，每周一次接受 Hunterase 治疗的患者在临床试验期间发生的所有不良反应如下所述。

1/11 期试验：对 31 名 6 至 35 岁并患有 MPS II 的男性患者进行了一项为期 24 周、单盲、活性药物对照的 Hunterase 临床试验。31 名患者均为既往接受过酶替代治疗的韩国人，所有受试者随机分配至三个试验组（Hunterase 0.5 mg/kg，每周一次：10 例受试者；Hunterase 1.0 mg/kg，每周一次：10 例受试者；以及活性对照药 Elaprase 0.5 mg，每周一次：11 例受试者）。该试验中，Hunterase 的不良反应发生例数（发生率）分别为：0.5 mg/kg 组发生荨麻疹 1 例 (10%)，瘙痒 1 例 (10%)，病情恶化 1 例 (10%)。1.0 mg/kg 组发生荨麻疹 2 例

(20%)。

IIIb 期试验：对 6 名小于 6 岁并患有 MPS II 的男性患者进行了一项为期 52 周、单臂、开放标签、非对照的 Hunterase 临床试验。6 名患儿均为既往接受过酶替代治疗的韩国人。给予受试者 Hunterase 0.5 mg/kg, 每周一次的治疗, 持续 52 周。在本试验受试者中的不良反应包括荨麻疹 1 例(16.7%), 咳嗽 1 例(16.7%)。

田 期试验：该试验为一项为期 52 周双盲、随机、以同类品种 Elaprase 为活性对照（第 1 部分）和开放性、历史安慰剂对照（第 2 部分）试验 纳入中国 MPS II 初治患者。在已完成的第 1 部分中，将 20 名 5 至 53 岁的中国初治男性 MPS II 患者随机分配至 2 个治疗组：Hunterase 0.5 mg/kg, 每周一次：12 例受试者；活性药物 0.5 mg/kg 每周一次：8 例受试者。在 Hunterase 0.5 mg/kg 每周一次的受试者中观察到的不良反应包括：鼻咽炎 6 例 (50.0%)，心瓣膜疾病 3 例 (25.0%)，呼吸系统疾病 1 例(8.3%)，喉炎 1 例 (8.3%)，慢性中耳炎 1 例 (8.3%)，心脏扩大 1 例 (8.3%)，右心房扩大 1 例(8.3%)，右心室肥大 1 例(8.3%)，全眼球炎 1 例 (8.3%)，血小板减少症 1 例(8.3%)，口腔溃疡 1 例(8.3%)，射血分数降低 1 例(8.3%)，心电图标低电压 1 例 (8.3%)，关节痛 1 例 (8.3%)，血尿症 1 例 (8.3%)，异物 1 例(8.3%)，强直性惊厥 1 例 (8.3%)。

2. 本品免疫原性

本品的免疫原性在已完成的 2 项临床试验（纳入既往接受过艾度硫酸酯酶治疗的患者）和正在进行的 1 项试验（纳入中国初治患者）中已有初步评估。

在 1/11 期试验中，治疗 24 周后的免疫原性检测结果显示，三个试验组中任何受试者的 Hunterase 抗体和中和抗体的状态均未变化。在 III b 期试验中，在 52 周 Hunterase 给药期间，入组时 Hunterase 抗体为阴性的受试者无新增抗体。

在正在进行的 III 期临床试验中，第 1 部分（已完成）数据在免疫原性终点上进行了探索性分析。尽管在第 1 部分中未进行统计分析，但对可获得数据进行了描述性展示：在试验期间对抗药抗体 (ADA) I 中和抗体呈至少一次阳性的受试者被定义为 ADA 阳性 / 中和抗体阳性，并且对抗体呈阳性的受试者进行了中和抗体检测。在 Hunterase 组中，ADA 阳性的受试者人数为 12 名 (100.00%)。在 Hunterase 组中，基线时 ADA 阴性但在试验访视结束时 ADA 阳性的受试者人数为 5 名受试者 (41.67%)，在试验结束时 Hunterase 组血清抗体从阳性转为

阴性的受试者共 6 名 (50.00%)。在 Hunterase 组中，通过细胞摄取中和法和酶活性中和法确认的中和抗体阳性的受试者数分别为 2 名受试者 (16.67%) 和 5 名受试者 (41.67%)。

3 本品上市后不良反应

Hunterase 上市后发现下列不良反应，包括超敏反应、头晕、睡眠过度、口水肿、呕吐、血管性水肿、皮疹、皮肤变色、皮肤反应、荨麻疹、输液部位皮疹、水肿、导管置入。由于这些反应是由样本量不详的人群自发报告，因此并不能可靠地估计其发生频率或确定其与药物暴露之间的因果关系。

4. 同类品种的不良反应发生情况

据国外文献报导，同类品种在临床试验及上市后中还观察到了以下不良反应，包括：类速发 / 速发过敏反应、头痛、震颤、发组、心律不齐、心动过速、潮红、高血压、低血压、哮喘、呼吸困难、缺氧、支气管痉挛、呼吸急促、腹痛、恶心、腹泻、肿舌、消化不良、红斑、发热、胸痛、输液部位肿胀、面部水肿、外周水肿、输液相关反应。

【禁忌】

对本品成份或任何辅料发生过重度或危及生命的超敏反应者。

【注意事项】

输液相关反应

Hunterase 给药的患者可能发生输液相关反应。最常见的输液相关反应大多数为轻中度，包括皮肤反应（荨麻疹、皮疹、瘙痒）、发热、头痛、高血压和潮红。通过减慢输注速率、中断输注或给予药物（抗组胺药和 / 或皮质类固醇）可以治疗或改善输液相关反应。

速发过敏反应和超敏反应

在 Hunterase 临床试验及应用中尚未观察到危及生命的严重速发型过敏反应，但在输注 Hunterase 的同类药物期间观察到一些患者发生危及生命的严重速发型过敏反应，反应包括呼吸窘迫、缺氧、低血压、惊厥发作和 / 或血管性水肿。由于可能发生输注期间严重速发型过敏反应，因此输注 Hunterase 时应准备好随时可用的适当医疗支持措施。如发生输注期间严重速发型过敏反应，则后续输注应在输注前或期间通过使用抗组胺药和 / 或皮质类固醇、减缓 Hunterase 输注速率和 / 或提前停用 Hunterase（如果出现严重症状）进行管理。

与给药相关的急性呼吸系统并发症

呼吸功能受损或急性呼吸道疾病患者因输液反应而发生危及生命的并发症风险可能更高。

急性心肺功能衰竭风险

在 Hunterase 临床试验及上市应用中尚未发现急性心肺功能衰竭病例，但据国外文献报导，易受循环负荷过大影响的患者，或患有急性潜在呼吸系统疾病或心脏和 / 或呼吸功能受损，且有输液限制指征的患者在使用同类产品输注过程中可能有心脏或呼吸状态严重恶化的风险。在使用 Hunterase 输注过程中，应随时准备适当的医疗支持和监测措施，根据需要延长观察时间。

基因完全缺失 / 大片段基因重排患者

Hunterase 用药和基因的相关性目前尚未得出确定性的结论。据国外文献报导，基因完全缺失 / 大片段基因重排的儿科患者暴露于同类品种后，出现抗体（包括中和抗体）的概率较高。与错义突变基因型患者相比，该基因型患者发生输液相关不良事件的概率较高，并倾向于表现出疗效不显著（通过尿液中糖胺聚糖的量、肝脏大小和脾脏体积的减少进行评估）。

谨慎注射

输注 Hunterase 后反复发生严重的输液相关反应的患者。

有对 Hunterase 成分过敏病史的患者。

有因 Hunterase 成分发生休克病史的患者。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

目前尚未在女性黏多糖贮积症 II 型患者中开展临床试验，尚不清楚对人体的潜在风险。因此除非有明确的必要性，否则妊娠期间不建议使用本品。

哺乳期

尚不清楚本品是否可经人乳汁分泌，本品应慎用于哺乳期女性。

【儿童用药】

临床试验中的包括 38 月龄及以上的儿童及青少年患者，试验结果显示对 Hunterase 治疗的应答与成人相似。用法用量无需调整。

【老年用药】

尚未在老年患者中开展该药物的临床试验。

【药物相互作用】

尚未正式开展本品的药物相互作用试验。

【药物过量】

尚无 Hunterase 用药过量经验。

【临床试验】

截至目前，Hunterase 的临床试验中有 2 项已完成试验，包括 1 项 1/11 期试验和 1 项 IIIb 期试验。还有 1 项为正在进行的 III 期试验。

试验 1 是一项在 MPS II 受试者中开展的 1/11 期单盲、随机、以同类品种 Elaprase 为活性对照临床试验。静脉输注给药，每周一次，持续 24 周。招募了 31 例年龄 6 至 35 岁、既往接受过酶替代治疗的韩国男性受试者并随机分配至三个试验组（Hunterase 0.5 mg/kg，每周一次：10 例受试者；Hunterase 1.0 mg/kg，每周一次：10 例受试者；以及活性对照药 0.5 mg/kg，每周一次：11 例受试者）。该试验的主要目的是基于尿 GAG 从基线到第 24 周的变化百分比药效学测量指标评估 Hunterase 的疗效。次要疗效目的包括从基线到第 24 周的尿 GAG 变化，6 分钟步行试验 (6-MWT) 变化和变化百分比，肝脏体积变化和变化百分比，心脏大小变化和变化百分比，心脏功能变化，关节活动度变化和变化百分比，以及肺功能变化。主要观察终点如表 1 所示。

表 1 1/11 期临床试验主要试验终点结果

观察终点 (均值±SD)	24 周治疗 <ITT 人群)		
	Hunter ase 组 0.5mg/kg, 每 周 一次	Hunter ase 组 1.0 mg/kg, 每 周 一次	活性对照组 0.5 mg/kg, 每 周 一次
尿 GAG 变化%	-29.5(±15.5)	-41.1(±10.2)	-15.3(±18.9)
6-MWT 变化%	19(±18.4)	15.1(±13.8)	0.8(±10.9)
FVC 变化%	7.9(±11.3)	15.8(±7)	1.7(±7.6)
肝脏体积变化%	-5(±18.4)	-5.9(±25.1)	-11.4(±19.8)

试验 2 是一项针对小于 6 岁 MPS II 儿童患者的 IIIb 期、单臂、非对照、开放标签试验。该试验纳入了 6 例既往接受酶替代治疗的韩国患儿，予以静脉输注 Hunterase 0.5 mg/kg，每周一次，持续 52 周。本试验的主要目的是通过收集

不良事件（包括输液相关不良事件）相关信息进行安全性评估。次要目的包括审查 52 周治疗后 ECG、生命体征、实验室检查和体格检查结果的变化，免疫原性评估，以及尿 GAG 的变化。

经 Hunterase 治疗 52 周后，主要的疗效结果如表 2 所示。

表 2 III b 期临床试验主要疗效终点结果

观察终点 (均值 ±SD)	52 周治疗 OTT 人群)			较基线P 值
	Hunter ase 组 O.Smg/kg, 每周一次			
	基线值	末次访视 值	较基线的改变	
尿 GAG 变化	169.00 ± 30.98	133.88 ± 37.74	-35.12 ±30.6 4 mg GAG/g 肌 酐	p=0.0377
尿 GAG 变化%	I	I	-20.62±20.67%	p=0.0584

试验 3 是一项评估 Hunterase 对亨特综合征（黏多糖贮积症 II 型）患者的疗效和安全性的随机、双盲、以 Elaprase 为活性对照（第 1 部分）和开放标签、历史安慰剂对照（第 2 部分）的 3 期试验。该试验全部纳入了中国初治患者。在已完成的第 1 部分中，将 20 名 5 至 53 岁的中国初治男性 MPS II 患者随机分配至 2 个治疗组（Hunterase 0.5 mg/kg, 每周一次，12 例受试者；活性药物 0.5 mg/kg 每周一次，8 例受试者）。第 1 阶段试验的探索性疗效结果为：第 53 周 6-MWT 相对基线值的变化量分别是 Hunterase 组 52.33±34.49m，活性药物组 44.7±49.30m。第 53 周尿 GAG 较基线的变化量分别为 Hunterase 组 -203.55 ±152.39 mg GAG/g 肌酐，活性药物组 -166.15±90.21 mg GAG/g 肌酐。另外，通过腹部 MRI 测定肝脏和脾脏的体积，发现 Hunterase 组和活性药物组受试者在接受给药后肝脏和脾脏的体积均减小。

【药理毒理】

药理作用

黏多糖贮积症 II 型（MPS II, 也称亨特综合征）是一种 X 染色体连锁隐性疾病，由溶酶体酶艾度糖醛酸-2-硫酸酯酶（IDS）缺乏引起。MPS II 患者由于 IDS 缺乏或不足，糖胺聚糖（GAG）在多种细胞的溶酶体中逐渐积累，导致细胞充血、器官肿大、组织破坏及系统功能障碍。

艾度硫酸酯酶 p 可提供外源性 IDS 供细胞溶酶体摄取，该酶寡糖链上的甘

露糖-6-磷酸 (M6P) 可与细胞表面的 M6P 受体结合, 进入细胞溶酶体分解代谢积累的 GAG。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展艾度硫酸酯酶⁰ 的遗传毒性试验。

生殖毒性

雄性大鼠每周 2 次静脉注射艾度硫酸酯酶 5mg/kg (以体表面积计算, 约为人体推荐周剂量的 1.6 倍), 对雄性大鼠的生育力未见明显影响。尚未在雌性动物中开展艾度硫酸酯酶^p 的生殖毒性试验。

致癌性尚未开展艾度硫酸酯酶^p 的长期致癌性试验。

【药代动力学】

III 期研究中对既往未接受过 ERT 治疗的亨特综合征患者进行的双盲、随机化、活性对照研究, 收集了由 12 名患者组成的试验组 (Hunterase) 的药代动力学数据。每周一次静脉内给予 0.5 mg/kg 的 Hunterase, 持续 52 周 (共 13 个周期), 并在访视 2 (周期 1D1) 和访视 26 (周期 7D1) 给药前即刻、开始输注后 5 分钟、1、2、6、8、12、24、48 小时采集血液以评估药代动力学 (共 9 个采血点)。使用抗原特异性 ELISA 测定法定量测定艾度硫酸酯酶^P 的血清浓度。主要药代动力学参数如下:

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 C1.92-8.07)	1.97 C1.35---6.02)
t _{1/2} (hr)	14.13±4.14	11.70 ± 4.89
CL _C mLJhr/kg)	63.93±21.50	126.55 ± 208.41
V _d C m Lg)	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}• 中位数 (范围)。

2) 每个周期为4周。

3) 无法获得1名受试者的斜率相关评价参数。

4) 由于低千定量下限， 1 名受试者未纳入PK分析。

未进行药物乳汁分泌、胎盘屏障和血脑屏障的相关动力学研究。未对特殊人群进行药代动力学研究。

【贮藏】

本品储存于 2°C 至 8°C 冷藏条件下。

避光保存，不得冷冻，不得振摇。

超过本品标识有效期后，不得使用。

本品不含防腐剂，稀释后的溶液应立即使用。如果不能立即使用，稀释后的溶液可在 2°C 至 8°C 下冷藏储存最长 48 小时，如果在室温下储存，则必须在 8 小时内使用。

【包装】

6 mL 容量的透明 I 型玻璃注射剂瓶，配灰色特氯龙涂覆氯丁橡胶瓶塞和易拉盖。1 瓶 / 盒。

【有效期】

30 个月。

【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

企业名称：绿十字， Green Cross Corporation

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

【生产企业】

企业名称：绿十字， Green Cross Corporation

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

电话和传真号码： 0082-31-260-9106; 0082-31-260-9408

网址或电子信箱： www.greencross.com

【境内联系机构】

企业名称：诺爱药业（上海）有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区耀华路251号一幢一层

联系电话： 400-821-5085

网址： www.canbridgepharma.com