

福富血注射劑

Fulphila

衛部菌疫輸字 第 001108 號

限由醫師使用

版本日期 2025-05-21

1 性狀

Fulphila (pegfilgrastim) 是重組甲硫胺醯基人類G-CSF (filgrastim)及單甲氧基聚乙二醇的共價結合物。Filgrastim是一種可溶於水並含有175個胺基酸的蛋白質，分子量大約為19千道爾頓(kD)。

Filgrastim是由含有人類G-CSF基因的基因工程改造質體的一種大腸桿菌菌種經由細菌發酵而獲得的。製造pegfilgrastim是將一個20kD的單甲氧基聚乙二醇的分子與filgrastim的氮端的甲硫胺醯基的殘基共價結合。Pegfilgrastim的平均分子量大約是39 kD。

Fulphila是裝在供皮下注射之0.6毫升的預充填針筒內。每一針筒含有6毫克的pegfilgrastim(依據蛋白質重量)，溶於無菌、澄清、無色且不含防腐劑的溶液中(pH4.0)。

1.1 有效成分及含量

每0.6 ml含有6 mg，裝於單次使用預充填針筒內。

1.2 賦形劑

D-sorbitol、acetate、polysorbate20、sodium、water for injection。

1.3 劑型

注射液劑

1.4 藥品外觀

Fulphila是6mg (0.6mL) pegfilgrastim裝於預充填針筒內，並附有27號、1/2英吋針頭及UltraSafe®針頭保護物。

2 適應症

適用於非骨髓性癌症病人在接受易引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率。

Fulphila不可用於造血幹細胞移植時動員周邊血液前趨細胞。

3 用法及用量

依文獻記載

3.1 用法用量

Fulphila的成人建議劑量為每一化學療法週期單一皮下注射6mg。請勿在使用細胞毒性化學療法前14天到細胞毒性化學療法後24小時的期間給予Fulphila。

在小於18歲的兒童或青少年，Fulphila的安全性與有效性尚未確立。

3.2 調製方式

使用前，請將裝有Fulphila預充填針筒的小盒由冰箱取出，讓Fulphila預充填針筒放置室溫中(至少

30分鐘)。放置於室溫下超過48小時則須丟棄。

在溶液及容器許可的狀況下，給藥前應目視檢查顆粒物質及變色。當發現顆粒物質或變色時，請勿使用。

注意：單次使用的預充填針筒的針頭蓋含有乾燥的天然橡皮(衍生自乳膠)；對乳膠過敏的人不可使用本產品。

4 禁忌

依文獻記載

對於pegfilgrastim或filgrastim有嚴重過敏反應病史的病人禁止使用Fulphila。
反應包括全身性過敏反應(anaphylaxis)[請參照警語及注意事項(5.1.3)]。

5 警語及注意事項

依文獻記載

5.1 警語/注意事項

5.1.1 脾臟破裂

給予pegfilgrastim後可能發生包括致命案例的脾臟破裂。給予Fulphila後，若病人有左上腹或肩膀疼痛，應評估是否有脾臟腫大或脾臟破裂。

5.1.2 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)

使用pegfilgrastim的病人可能會發生急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。給予Fulphila後產生發燒、肺浸潤、或呼吸窘迫，需評估發生急性呼吸窘迫症候群的可能性。發生ARDS時，必須停止使用Fulphila。

5.1.3 嚴重過敏反應

使用pegfilgrastim的病人可能會發生包括全身性過敏反應(anaphylaxis)的嚴重過敏反應。所報導的事件主要是發生在開始接觸時。包括全身性過敏反應(anaphylaxis)的過敏反應可能會在停止初期抗過敏治療的數天內再度出現。有嚴重的過敏反應的病人需永遠停止使用Fulphila。Fulphila不可給予對於pegfilgrastim或filgrastim有嚴重過敏反應病史的病人。

5.1.4 鎌狀細胞疾病的病人的使用

鎌狀細胞疾病的病人使用pegfilgrastim可能會發生嚴重且有時是致命的鎌狀細胞危象。若發生鎌狀細胞危象時停用Fulphila。

5.1.5 腎絲球腎炎

使用pegfilgrastim的病人發生過腎絲球腎炎。其診斷是基於氮血症、血尿(微觀和宏觀)、蛋白尿和腎臟穿刺檢查。一般情況下，減少Fulphila劑量或停止使用Fulphila後，腎絲球腎炎情況會消失。如果懷疑有腎絲球腎炎，請評估原因。若可能具因果關係，請考慮減少Fulphila的劑量或停用Fulphila。

5.1.6 白血球增多

在使用pegfilgrastim的病人中觀察到白血球(WBC)計數為 $100 \times 10^9/L$ 以上。建議在pegfilgrastim治療期間監測全血細胞計數(CBC)。

5.1.7 微血管滲漏症候群(Capillary leak syndrome, CLS)

曾有投與顆粒性白血球群落刺激因子(Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)後發生微血管滲漏症候群的案例報告，其症狀為低血壓、低白蛋白血症、水腫和血液濃縮。出現CLS症狀的病人須接受密切觀察及治療，並可能有重症加護的需要。

5.1.8 對於惡性細胞的腫瘤生長刺激效果的潛在作用

Pegfilgrastim及filgrastim作用的G-CSF受體已被發現存在於腫瘤細胞株上。對於包括未被核准使用pegfilgrastim的骨髓癌症及骨髓發育不良症候群(MDS)的所有腫瘤型態，無法排除pegfilgrastim作為生長因子的可能性。

5.1.9 主動脈炎

曾有使用Fulphila的病人發生主動脈炎的案例報告，在治療開始後的第一周可能就會發生。表現可能包括像是發燒、腹痛、不適、背痛和增加發炎指標(例如C-反應蛋白和白血球計數)的全身性體徵和症狀。在沒有已知病因的情況下，發生這些徵兆和症狀的病人應考慮主動脈炎。如果懷疑為主動脈炎，請停止Fulphila。

5.1.10 核影像

生長因子治療使骨髓造血活性增加與骨影像短暫的正向變化有關。判讀骨影像的結果時需列入考慮。

5.1.11 血小板減少症(Thrombocytopenia)

曾有使用Fulphila的病人發生血小板減少的案例報告，應嚴密監控血小板計數。

5.1.12 乳癌和肺癌病人之骨髓增生不良症候群(MDS)和急性骨髓性白血病(AML)

在上市後的觀察性研究中，乳癌和肺癌病人之MDS和AML與Fulphila併用化療和/或放射治療相關。以上情況，監控病人的MDS/AML體徵和症狀。

6 特殊族群注意事項

依文獻記載

6.1 懷孕

風險總結

雖然在懷孕婦女中使用pegfilgrastim的現有數據不足以確定是否存在與主要先天性異常，流產或不利於母體或胎兒相關的藥物風險，但有已公布的研究顯示懷孕婦女接觸filgrastim藥品的數據，這些研究尚未確定懷孕期間使用filgrastim藥品與主要先天性異常，流產或不利於母體或胎兒之關聯。

在動物實驗中，懷孕大鼠接受累積pegfilgrastim劑量大約為人類推薦劑量的10倍時(依體表面積)，沒有證據顯示子代會有生殖及發育毒性。在懷孕兔子中，增加胚胎致命性及自然流產發生在最大人類建議劑量的4倍時，同時伴有母體毒性現象(見數據)。對於特定人群之主要先天異常與流產的估算背景風險尚不清楚。所有懷孕都有先天性異常，流產或其他不良反應的背景風險。在美國一般人群中，臨床認可的懷孕中主要出生先天性異常和流產的估計背景風險分別為2-4%和15-20%。

數據

動物數據

在器官發育期，每隔一天給與懷孕兔子皮下注射pegfilgrastim。當累積劑量範圍在由人類建議劑量到人類建議劑量4倍時，兔子顯示出降低母體食量，母體體重減低，及降低胎兒體重及延遲胎兒頭蓋骨的成骨作用；但是，在試驗中並未觀察到胎兒有結構不正常。當累積劑量大約人類建議劑量4倍時，觀察到著床後胚胎的流失及自然流產(超過一半的孕兔)的增加，但當孕兔使用人類推薦劑量時並未觀察到上述現象。

三個於懷孕大鼠所做的試驗，累積劑量達大約人類推薦劑量的10倍，該試驗是在下述懷孕階段進行：器官形成期間，由交配到懷孕一半，由懷孕3個月到生產及泌乳。在任一試驗中都沒有證據顯示胎兒流失或結構無法形成。累積劑量相當於大約人類劑量的3-10倍，造成胚胎的暫時性波浪肋骨出現(於懷孕後期出現，但是在泌乳後期時則沒有檢測到)。

6.2 哺乳

風險總結

沒有關於pegfilgrastim存在於人乳中、對哺乳兒童的影響或對產乳量的影響之數據。其他filgrastim藥品很少被分泌於乳汁中及新生兒不會口服吸收filgrastim藥品。於考量哺乳的發育和健康益處時，母親對pegfilgrastim的臨床需求、pegfilgrastim或潛在的母體狀況對哺乳兒童的潛在不利影響應一併列入考量。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊。

6.4 小兒

以下段落來自pegfilgrastim原開發廠藥品之臨床試驗數據。

尚未建立小兒病人使用pegfilgrastim的安全性及有效性。針對37位肉瘤小兒病人研究pegfilgrastim的不良反應概況及藥物動力學。在皮下注射給予100 mcg/kg的pegfilgrastim後，平均(±標準偏差)全身性暴露量(AUC_{0-inf})在6~11歲組(n=10)為22.0 (±13.1) mcg·hr/mL；在12~21歲組(n=13)為29.3 (±23.2) mcg·hr/mL；在最年輕組(0~5歲，n=11)為47.9(±22.5) mcg·hr/mL。相同年紀組的最終排除半衰期分別是20.2 (±11.3)小時；21.2 (±16.0)小時及30.1 (±38.2)小時。最常發生的不良反應為骨痛。單次使用注射針筒劑型的6mg固定劑量不建議用於小於18歲的兒童及青少年。

6.5 老年人

在原開發廠藥品之臨床試驗中的932位接受pegfilgrastim的癌症病人，其中139位(15%)是65歲以上，而其中18位(2%)是75歲以上。在65歲及以上與較年輕的病人之間並沒有觀察到安全性和有效性上的整體差別。

6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

6.7 腎功能不全

30位包括末期腎病的不同程度腎功能障礙病人的研究中，腎功能障礙對於pegfilgrastim的藥物動力學並沒有影響。

6.8 其他族群

Pegfilgrastim的藥物動力學並沒有觀察到性別的差別；與年輕病人(<65歲)比較，並沒有觀察到不同的老年病人藥物動力學(≥65歲)。

7 交互作用

依文獻記載

目前尚無資訊。

8 副作用/不良反應

依文獻記載

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下述的嚴重不良反應在其它段落有更詳細的探討：

- 脾臟破裂(參考警語及注意事項5.1.1)
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)(參考警語及注意事項5.1.2)
- 嚴重過敏反應(參考警語及注意事項5.1.3)
- 鎌狀細胞疾病的病人的使用(參考警語及注意事項5.1.4)
- 腎絲球腎炎(參考警語及注意事項5.1.5)
- 白血球增多(參考警語及注意事項5.1.6)
- 微血管滲漏症候群(參考警語及注意事項5.1.7)
- 對於惡性細胞的腫瘤生長刺激效果的潛在作用(參考警語及注意事項5.1.8)
- 主動脈炎(參考警語及注意事項5.1.9)
- 血小板減少症(參考警語及注意事項5.1.11)
- 骨髓增生不良症候群和急性骨髓性白血病(參考警語及注意事項5.1.12)

8.2 臨床試驗經驗

由於是在廣泛地不同的狀況下執行臨床試驗，一種藥物在臨床試驗觀察到的不良反應比率不能直接和其他藥品臨床試驗之比率相比較，且可能無法反映實際觀察到的比率。

Pegfilgrastim原開發廠藥品之臨床試驗安全數據是依據7個隨機分配臨床試驗中932位使用pegfilgrastim的病人。試驗族群包括年齡21到88歲；92%的病人為女性。病人的種族如下：75%高加索人、18%西班牙裔人、5%黑人及1%亞洲人。實質固態瘤(乳癌[n=823]、肺癌及胸部腫瘤[n=53])或淋巴瘤(n=56)的病人在非骨髓清除性細胞毒性化療後使用pegfilgrastim。大部分的病人在每個化療週期使用單一劑量100mcg/kg (n=259)或單一劑量6mg (n=546)，總共4個週期。

下述表一的不良反應數據是依據隨機分配，雙盲，安慰劑對照的試驗，其中轉移性或未轉移性乳癌病人每21天使用docetaxel 100mg/m² (試驗3)。全部928位病人隨機分配去使用6mg pegfilgrastim (n=467)或安慰劑(n=461)。病人年齡為21到88歲，99%為女性。病人的種族如下：66%高加索人、31%西班牙裔人、2%黑人、<1%為亞洲人、美國原住民或其他。

安慰劑對照組的臨床試驗中，pegfilgrastim組≥5%病人最常發生及群組之間差異≥5%的不良反應是骨痛及四肢痛。

表1.原開發廠藥品之試驗3中，在pegfilgrastim組發生率高於安慰劑組 $\geq 5\%$ 的不良反應

器官系統分類	安慰劑 (n=461)	Pegfilgrastim 6 mg SC 第二天給予(n=467)
骨骼肌肉及結締組織疾病		
骨痛	26%	31%
四肢痛	4%	9%

白血球增多

在原開發廠藥品之臨床試驗中，932位使用pegfilgrastim的非骨髓性惡性腫瘤的病人，少於1%被觀察到白血球增多(WBC數目 $>100 \times 10^9/L$)。在原開發廠藥品之臨床試驗中，沒有因為白血球增多而造成併發症的報導。

免疫生成性

如同所有的治療性蛋白質，有誘發免疫反應的可能性。抗體形成的檢測高度依賴分析法的敏感性和專一性，此外，在分析中觀察到陽性抗體(包含中和性抗體)的機率會受到多種因子的影響，包括測定方法、樣本的處理、採樣時機、併用藥品及潛在疾病。因此，下述研究中pegfilgrastim抗體產生的機率與其他研究或其他藥物抗體產生的機率的比較會造成誤導。

使用BIAcore分析法來檢測pegfilgrastim的結合性抗體。本分析法之檢測極限大約為500ng/mL。轉移性乳癌的病人大約有6% (51/849)被檢測出已存在的結合性抗體。於基準期為陰性之521位原開發廠pegfilgrastim治療的受試者於治療後，4位產生pegfilgrastim的結合性抗體。使用cell-based的生物分析法來檢測，4位都沒有被檢測出中和性抗體。

8.3 上市後經驗

Pegfilgrastim核准後，下述的不良反應已被證實。由於這些反應是自發性地由不確定人數的群體所報告的，因此不一定能確定地評估它們的頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

- 脾臟破裂及脾腫大[請參照警告及注意事項(5.1)]
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)[請參照警告及注意事項(5.2)]
- 過敏反應/高度過敏反應，包括全身性過敏反應，皮膚疹，蕁麻疹，全身性的紅斑及發紅[請參照警告及注意事項(5.3)]
- 鐮狀細胞危象[請參照警語及注意事項(5.1.4)]
- 腎絲球腎炎[請參照警語及注意事項(5.1.5)]
- 白血球增多[請參照警語及注意事項(5.1.6)]
- 微血管滲漏症候群[請參照警語及注意事項(5.1.7)]
- 注射部位反應
- Sweet's症候群(急性熱性嗜中性白細胞皮膚病)，皮膚血管炎
- 主動脈炎[請參照警語及注意事項(5.1.9)]
- 肺泡出血
- 血小板減少症(參考警語及注意事項5.1.11)

- 骨髓增生不良症候群和急性骨髓性白血病(參考警語及注意事項5.1.12)

9 過量

依文獻記載

Pegfilgrastim的過量使用可能導致白血球增多和骨痛。曾有因錯誤投與連續8天pegfilgrastim的單一病人出現水腫、呼吸困難和肋膜積水事件的案例報告。如果過量，應監測病人的不良反應。

10 藥理特性

依文獻記載

10.1 作用機轉

Pegfilgrastim為群落刺激因子，作用在造血細胞上，經由與專一性的細胞表面受體結合後，因而刺激增生、分化、分化專一性及最終細胞功能活化。

10.2 藥效藥理特性

動物數據和人體臨床試驗數據顯示，pegfilgrastim暴露與嚴重嗜中性白血球低下持續時間之間的關聯性來作為療效預測。Fulphila的劑量是基於嚴重嗜中性白血球低下持續時間的減少。

10.3 臨床前安全性資料

針對pegfilgrastim未執行癌化或致突變的研究。雄性或雌性大鼠在接受累積週劑量大約高於為建議的人類劑量的6-9倍時(依體表面積)，pegfilgrastim並不會影響生殖表現或生殖力。

11 藥物動力學特性

以下段落來自pegfilgrastim原開發廠藥品之臨床試驗數據。

針對379位癌症病人研究有關pegfilgrastim的藥物動力學及藥效學。對於癌症病人，pegfilgrastim的藥物動力學是非線性的，而且清除率隨著劑量增加而減少。清除pegfilgrastim的重要因素是與嗜中性白血球受體的結合，而且直接和嗜中性白血球的數量有關的是血清清除率。除了嗜中性白血球的數量外，體重也是一個因子。在給予依體重校正後的劑量，體重較重的病人的pegfilgrastim的全身暴露量也較高。觀察到pegfilgrastim藥物動力學有很大的變異性。在皮下注射後pegfilgrastim的半衰期範圍為15到80個小時。

Pegfilgrastim的藥物動力學並沒有觀察到性別的差別；與年輕病人(< 65歲)比較，並沒有觀察到不同的老年病人藥物動力學(≥65歲) [請參照6. 特殊族群注意事項]。

30位包括末期腎病的不同程度腎功能障礙病人的研究中，腎功能障礙對於pegfilgrastim的藥物動力學並沒有影響。

12 臨床試驗資料

以下段落來自pegfilgrastim原開發廠藥品之臨床試驗數據

針對pegfilgrastim的評估，進行了3個隨機、雙盲、對照試驗。試驗1及2為活性對照試驗，是每21天給予doxorubicin 60mg/m²及docetaxel 75 mg/m²以治療轉移性乳癌達4個週期。試驗1研究固定劑量的pegfilgrastim的效用；試驗2是使用依體重調整的劑量。在沒有生長因子的支持下，相似的化療療程已被報導會造成發生率為100%，平均期間為5~7天的嚴重嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球數目[ANC] < 0.5 × 10⁹/L)及發生率為30%~40%的發燒合併嗜中性白血球減少症。依據filgrastim研究中所發現的嚴重嗜中性白血球減少症的持續時間及發燒合併嗜中性白血球減少症的發

生率的兩者之間的相關性，於兩項試驗中選擇嚴重嗜中性白血球減少症持續時間為主要評估指標，而且用與使用filgrastim治療的病人發生嚴重嗜中性白血球減少症的平均天數相似來證明pegfilgrastim的有效性。

於試驗1中，157位病人被隨機分配至於每一化療週期的第二天接受單一劑皮下注射的pegfilgrastim 6mg，或於每一化療週期的第二天開始接受每天一劑皮下注射的filgrastim 5mcg/kg/day。於試驗2中，310位病人被隨機分配至於每一化療週期的第二天接受單一劑皮下注射的pegfilgrastim 100mcg/kg，或於每一化療週期的第二天開始接受每天一劑皮下注射的filgrastim 5mcg/kg/day。兩項試驗皆達到主要驗證目標，在第一個化療週期中，以pegfilgrastim治療的病人的嚴重嗜中性白血球減少症的平均天數不會超過以filgrastim治療的病人的平均天數一天。於試驗1中cycle 1的嚴重嗜中性白血球減少症的平均天數，在pegfilgrastim組是1.8天，相較於filgrastim組為1.6天[平均差為0.2(95%CI- 0.2, 0.6)]及於試驗2中在pegfilgrastim組是1.7天，相較於filgrastim組為1.6天[平均差為0.1(95%CI - 0.2, 0.4)]。在兩項試驗中的次要評估指標是由cycle 2到cycle 4的嚴重嗜中性白血球減少症的天數，結果與cycle 1 類似。

試驗3為隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，每21天給予docetaxel 100mg/m²以治療轉移性或非轉移性乳癌達4個週期。於試驗中，928位病人被隨機分配至於每一化療週期的第二天接受單一劑皮下注射的pegfilgrastim 6mg或安慰劑。試驗3達到主要驗證目標，與安慰劑治療組比較，pegfilgrastim治療組的病人的發燒合併嗜中性白血球減少症(定義為體溫 $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ 及ANC $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$)的發生率較低(1% vs. 17%， $p < 0.001$)。為了治療發燒合併嗜中性白血球減少症時，pegfilgrastim治療組的住院率(1% vs. 14%)及IV抗感染藥物的使用率(2% vs. 10%)也比安慰劑治療組低。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Fulphila是6mg (0.6mL) pegfilgrastim裝於預充填針筒內，並附有27號、1/2英吋針頭及UltraSafe[®]針頭保護物。

預充填針筒的針頭蓋含有乾燥的自然橡皮(乳膠的一種衍生物)。

Fulphila是以含有一支無菌6mg/0.6mL預充填針筒的調劑包裝供應。

13.2 效期

詳見包裝上標示。

13.3 儲存條件

Fulphila於盒內避光冷藏貯存在2到8°C(36到46°F)。避免振搖。Fulphila放置於室溫(不超過30°C)超過48小時後需丟棄。避免冷凍。

14 病人使用須知

依文獻記載

應告知病人Fulphila下述危險及潛在危險

- 脾臟破裂和脾腫大
- 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)
- 嚴重過敏反應
- 鐮狀細胞危象
- 腎絲球腎炎
- 微血管滲漏症候群
- 主動脈炎

15 其他

本品Fulphila為Neulasta的生物相似性藥品。

版本

202502V1/1100928

製造廠

Biocon Biologics Limited

Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1, and W20 & Unit S18, 1st Floor,
Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV,
Bommasandra- Jigani Link Road, Bommasandra
Post,Bengaluru- 560099, INDIA

藥商

台灣生資科技股份有限公司

台北市內湖區新湖二路158號5樓