

處方資訊重點

此處提供的資訊並未涵蓋所有安全且有效使用 ARTISS 所必須的訊息。詳細產品內容請參閱 ARTISS 完整處方資訊。
百特® 靈絲低溫冷凍密封劑溶液【“Baxter” Artiss solution for Sealant】
僅作為體表局部用藥。
是一種用於體表局部的冷凍溶液劑和凍晶粉溶液劑
美國最初核准時間：2008 年

適應症和用途

ARTISS 用於將自體移植皮膚粘在經外科處理過的燒燙傷創面，可適用於成人和兒童患者 (1)。ARTISS 不可作止血用途 (1)。

劑量和用法

僅供體表局部使用。不可注射 (2)。只可使用在處理過的創面表面 (2.2)。
ARTISS 預裝針筒 (ARTISS Pre-filled Syringe) (冷凍) 使用前須先解凍 (2.1)。
使用 Easyspray and Spray Set (未在本產品的包裝中) 給藥，在創面塗上薄薄一層藥品 (2.2、5.2)。劑量：2 mL 藥品約可覆蓋 100cm² 大小的表面積 (2)。
配合使用之相關噴霧器材須為衛生署所核准且許可搭配本藥品使用之器材。
小瓶及預裝針筒僅供單次使用。請拋棄未用完的內裝藥品 (2.2)。

劑型與劑量強度

ARTISS 預裝針筒 (冷凍) 有 2mL、4mL 及 10mL 三種劑量規格 (總容積)，且附有 DUO Set (3.1)。

禁忌

- 不可直接注射進入循環系統 (4.1)
- 不可用於已知對抑肽酶 (aprotinin) 過敏的患者 (4.2、5.1、6.1)。

警語和注意事項

- 僅需塗抹薄薄一層藥品 (2.2、5.2)。
- 使用有壓力調節器的噴霧器材授予纖維蛋白粘劑時，過去曾發生空氣或氣體堵塞情形。發生原因與噴霧器材使用時的壓力高於建議壓力，以及噴霧器過於靠近組織表面有關 (5.2)。
- 與含酒精、碘或重金屬溶液接觸，可能會使 ARTISS 發生變質 (5.2)。
- 本產品係由混合人體血漿製成，因此理論上可能含有感染原 (5.3)。

不良反應

在接受 ARTISS 治療的患者所發生的不良反應中，發生率高於 1% 的不良反應為植皮失敗和皮膚瘙癢 (6.1、6.2)。
若發現疑似不良反應，請與百特醫療公司聯繫。請見第 17 節：患者諮詢訊息。

完整處方資訊：索引*

- 適應症和使用方法
- 劑量和用法
- ARTISS 預裝針筒 (ARTISS Pre-filled Syringe) (冷凍) 使用前的準備
- 使用方法
- 劑型和劑量強度
- 產品外觀包裝及規格
- 包裝內容
- 禁忌
- 血管內使用
- 抑肽酶過敏

5. 警語 / 注意事項

- 過敏 / 過敏或敏感反應
- 使用注意事項
- 人類血漿的感染風險
- 不良反應
- 整體不良反應
- 臨床試驗結果
- 上市後監測研究
- 藥物交互作用
- 使用於特殊族群

- 懷孕婦女
- 哺乳婦女
- 兒童患者
- 老年患者
- 用藥過量
- 產品描述
- 臨床藥理學
- 作用機制
- 藥物藥效學
- 藥物動力學
- 其他臨床藥理學資訊
- 非臨床藥理學
- 致癌性、致突變性和生殖能力受損
- 臨床研究
- 藥品供應 / 儲存和處理方法
- 患者諮詢訊息

*從完整處方資訊中省略的章節並未列於本索引。

1. 適應症和使用方法

ARTISS 之用途為將自體皮膚移植 (autologous skin grafts) 粘於經外科處理過的燒燙傷創面，可適用於成人及兒童患者。

ARTISS 不可作止血用途。

2. 劑型和用法

僅作為體表局部使用 – 不可注射。

ARTISS 所需用量取決於欲覆蓋的體表面積大小。ARTISS 各包裝規格可覆蓋的體表面積約為：

需皮膚移植覆蓋的大約面積	所需產品規格
100 cm ²	2mL
200 cm ²	4mL
500 cm ²	10mL

建議於每次使用 ARTISS 時，一併記錄使用產品的名稱、批號，以建置產品批次使用紀錄。

2.1 ARTISS 預裝針筒 (ARTISS Pre-filled Syringe) (冷凍) 之使用準備

準備 ARTISS (冷凍) 時：

不可暴露在超過 37°C 的環境。

不可微波。

藥品解凍之後，不可再冷藏或冷凍。

不可使用未完全解凍或回溫的 ARTISS (冷凍) (須呈現液體狀)。

藥品完全解凍且在準備接上給藥噴嘴之際，才可拿開針筒保護蓋。

ARTISS (冷凍) 的備藥方法 (解凍) 有下列二種方式：

室溫解凍法

所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	室溫 (置於包裝袋內)
2 mL	60 分鐘
4 mL	110 分鐘
10 mL	160 分鐘

包裝袋未開封且以室溫解凍時，產品可在 15-25°C 的環境中最多保存 14 天。

使用之前，須先將藥品加熱至 33-37°C：

包裝規格	培養箱 33°C - 37°C (置於包裝袋內)
2 mL	15 分鐘
4 mL	25 分鐘
10 mL	35 分鐘

快速解凍法

在無菌區域內進行水浴解凍

33°C - 37°C 無菌水浴法 – 將包裝內袋移至無菌區域，從包裝內袋中取出預裝針筒，並直接放入無菌水浴。檢查預裝針筒內裝物確實完全浸入水中。

水浴解凍所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	33°C - 37°C 無菌水浴 (去除包裝袋)
2 mL	5 分鐘
4 mL	5 分鐘
10 mL	12 分鐘

於無菌區域外使用水浴解凍

於雙層包裝袋中使用 33°C - 37°C 非無菌水浴解凍 – 在無菌區域外，把預裝針筒留在雙層包裝袋中勿取出，直接進行水浴至所需時間。確保包裝袋在解凍過程中完全浸入水中。解凍完成後，取出包裝袋，將外袋的表面拭乾，然後把裝有預裝針筒的內袋移入無菌區域。

本方法所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	33°C - 37°C 非無菌水浴 (置於包裝袋內)
2 mL	30 分鐘
4 mL	40 分鐘
10 mL	80 分鐘

於無菌區域外使用培養箱解凍

於雙層包裝袋中使用 33°C - 37°C 培養箱解凍 – 將預裝針筒留在雙層包裝袋中勿取出，把包裝袋放入培養箱至所需時間。解凍後，自培養箱中取出包裝袋，然後把裝有預裝針筒的內袋移入無菌區域。

本方法所需大約解凍時間如下表所示：

包裝規格	33°C - 37°C 保溫箱 (置於包裝袋內)
2 mL	40 分鐘
4 mL	85 分鐘
10 mL	105 分鐘

直到使用之前，解凍後之藥品都須儲存在 33 - 37°C 的環境。若產品已從原包裝袋中取出，或已加熱至 33 - 37°C，則必須在 12 小時內使用。
請參閱 **劑型和用法** 一節之 **使用方法 (2.2)**。

使用 Easyspray and Spray Set (未包含於本品包裝中) 或任何經衛生署認可適用於 ARTISS 的器材授予藥品時，應先閱讀各噴霧器材使用說明。配合使用之相關噴霧器材須為衛生署所核准且許可搭配本藥品使用之器材。

給藥前儘量維持創面乾燥。
塗上薄薄一層 ARTISS 以避免形成多餘的肉芽組織，並確保聚合的纖維蛋白粘劑可逐漸被吸收。噴出的霧狀粘劑膠須以畫圈上色的動作，由一邊抹向另一邊，以形成一層薄層。塗上纖維蛋白粘劑的創面區域會呈現反光的色澤，未塗上纖維蛋白粘劑的區域則保持原來的清晰能見度。噴上 ARTISS 後，應立刻把皮膚移植植物貼上創面。在藥品聚合化之前，醫師大約有 60 秒的時間可以調整皮膚移植植物。接觸產品之前，請先以生理食鹽水潤濕手套，以避免產品附著。

貼上皮膚移植植物且調整到理想位置之後，須輕輕按壓至少三分鐘，以確保 ARTISS 確實凝結並與周圍的組織緊密附著。凝結的纖維蛋白粘劑約在給藥後二個小時達到最終粘結強度。
小傷口或皮膚移植植物邊緣未能與創面粘貼的部分，可利用 DUO Set 中所附的套管來給藥 (請參閱 **警語 / 注意事項** 一節之 **使用注意事項 (5.2)**)。在預備給藥之前，先從套管擠出最初幾滴藥品並丟棄勿用，以確保蛋白粘劑和凝血酶溶液充分混合。
冷凍：DUO Set 使用說明 (請見下圖一)

- 將推進器 (plunger) 插入針筒 (barrel)。
 - 將針筒的雙噴頭 (nozzle) 緊密套上連接埠 (joining piece)，並把繫帶確實固定在針筒上。
 - 將給藥套管裝置在連接埠上。
- 若 ARTISS 給藥被中斷，則須在繼續給藥之前再及時更換新套管。

圖一
DUO SET A



針筒和預裝針筒僅供單次使用。請丟棄未用完的藥品。

- 劑型和劑量強度
 - 3.1 產品包裝及規格
- ARTISS 預裝針筒 (冷凍) 有 2mL、4mL 及 10mL 三種包裝規格 (總容積) 皆附有 DUO Set。

3.2 包裝內容

- ARTISS 預裝針筒 (冷凍)
- (1) 蛋白粘劑溶液：經蒸汽加熱 (vaper heated)，有機溶劑消毒 (SD treatment)，滅菌處理。
 - (2) 凝血酶溶液：經蒸汽加熱，有機溶劑消毒 (SD treatment)，滅菌處理。

預裝針筒均附有已滅菌的配件 (DUO Set：1. 推進器，2. 連接埠，3. 給藥套管)。
配製好的溶液或預裝針筒內成分包含：
蛋白粘劑溶液
纖維蛋白原 96 - 125 mg/mL
纖維蛋白原 67 - 106 mg/mL
纖維蛋白分解抑制劑 (合成) 2250 - 3750 KIU/mL
其他成份包括：人類白蛋白 (human albumin)、檸檬酸鈉 (tri-sodium citrate)、組胺酸 (histidine)、菸鹼醯胺 (niacinamide)、聚山梨醇 80 (polysorbate 80) 及注射用水 (Water for Injection, WFI)。
凝血酶溶液
凝血酶 (人體) 2.5 - 6.5 units/mL*
氯化鈣 36 - 44 μmole/mL
其他成份包括：人類白蛋白 (human albumin)、氯化鈉 (sodium chloride) 及注射用水 (Water for Injection, WFI)。
*單位力價乃根據血液凝固分析 (clotting assay) 與內部參考標準比較結果而定。所採用的參考標準已事先根據世界衛生組織 (WHO) 公佈的凝血酶第二屆國際標準 O1/580 (Second International Standard for Thrombin) 校正。是故，每一單位 (unit, U) 等同於一個國際單位 (International Unit, IU)。

4. 禁忌

4.1 血管內使用為禁忌。

切勿直接將 ARTISS 注射進入血管，否則可能造成致命的血栓性塞情形。

4.2 抑肽酶過敏

本產品不可用於已知對抑肽酶 (aprotinin)、ARTISS 任何主要成份或賦形劑過敏的患者 (請參閱 **警語 / 注意事項** 一節之 **過敏 / 過敏或敏感反應 (5.1)**)，以及 **不良反應** 一節之 **整體不良反應 (6.1)**。

5. 警語 / 注意事項

5.1 過敏 / 過敏或敏感反應

使用 ARTISS 可能產生過敏 / 過敏或敏感反應。百特纖維蛋白粘劑產品的上市後監測曾報告過有過敏案例 (< 1/10,000) (請參閱 **不良反應** 一節之 **上市後監測研究** 部分 (6.3))。在某些特別案例中，過敏反應演變成嚴重性的過敏 (anaphylaxis)。此類過敏反應尤其可能發生在一再地塗抹或重複授予 ARTISS 於同一部位，或使用 ARTISS 前患者曾先接受全身性抑肽酶投藥。然而即使第一次使用 ARTISS 未產生過敏反應，亦無法排除後續使用 ARTISS 或全身性抑肽酶投藥而發生過敏的可能性。過敏反應的症狀包括：潮紅、蕁麻疹、皮膚瘙癢、噁心、血壓降低、心悸過速或心悸過慢、呼吸困難、嚴重低血壓、過敏性休克等。首次使用 ARTISS 的患者也有可能產生這些反應。發生過敏反應時，應停止使用 ARTISS，並將手術視野 (surgical field) 上已塗抹且聚合的藥品清除。輕微的過敏反應可使用抗組織胺藥物緩解。嚴重的低血壓反應必須立刻採用現行治療休克的原則進行治療。

5.2 使用注意事項

僅需塗抹薄薄一層。過於厚重的凝塊可能會影響產品的功效和傷口復原過程。

使用有壓力調節器的噴霧器材授予纖維蛋白粘劑時，過去曾發生空氣或氣體性塞情形。發生原因顯示與噴霧器材使用時的壓力高於建議壓力，以及噴霧器過於靠近組織表面有關。

使用有壓力調節器的噴霧器材授予 ARTISS 時，應確保使用壓力設定在噴霧器材製造商建議的壓力範圍之內。若無特定的建議壓力範圍，則應避免壓力高於 20 - 25 psi。噴霧器應與組織面至少保持製造商建議的最短使用距離。若無特定的建議最短距離，則至少應與施藥表面組織保持 10-15 公分。考量空氣或氣體性塞發生的可能性，使用 ARTISS 時，應監測患者的血壓、脈搏、血氧飽和濃度、潮氣末二氧化碳的變化。配合使用之相關噴霧器材須為衛生署所核准且許可搭配本藥品使用之器材。
酒精、碘或重金屬離子溶液 (如：消毒液) 都可使蛋白粘劑和凝血酶溶液變質。若使用這些溶液處理創面，則必須在授予 ARTISS 前將傷口沖洗乾淨，並盡可能使創面乾燥。

5.3 人類血漿的感染風險

ARTISS 是由人類血漿製成，因此可能含有致病的感染原，例如病毒等。藥廠採取多種措施來降低經由此類產品傳播感染原的風險，包括篩檢捐血人是否曾接觸某些病毒、檢驗血液中是否含有特定病毒、針對特定病毒進行去活化和去除步驟 (請參閱 **臨床藥理學** 一節之 **其他藥理學資訊 (12.4)**)。然而這些預防措施並不能完全排除此類產品傳染疾病的可能性。由於本產品是由人體血漿製造而成，故可能傳播感染原 (如：病毒)、未知或新興的病毒或病原；CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease) 病原在理論上亦有傳染可能。若醫師認為有疑似因本產品而造成感染傳播情形，因由醫師或醫療院所通知百特公司，聯絡電話：886-2-2378-5000。
某些病毒，如微小病毒 B19 型 (Parvovirus B19)，目前仍難以去活化或去除。微小病毒 B19 對懷孕婦女 (胎兒感染)、免疫功能低下者、紅血球增生患者 (如：溶血性貧血) 的影響最為嚴重 (請參閱 **使用於特殊族群** 一節之 **懷孕婦女** 部分 (8.1) 以及 **患者諮詢訊息** 一節 (17))。

6. 不良反應

6.1 整體不良反應

在接受 ARTISS 治療的患者所發生的不良反應中，發生率高於 1% 的不良反應包括植皮失敗和皮膚瘙癢。
過敏 / 過敏或敏感反應：可能會發生過敏或敏感反應 (請參閱 **警語 / 注意事項** 一節之 **過敏 / 敏感反應** 部分 (5.1))。臨床試驗期間未曾接獲任何此類不良反應的通報。

6.2 臨床試驗結果

由於各臨床試驗執行條件的差異頗大，是故各藥品間的臨床試驗不良反應率並不能相互比較，亦不能用來反映實際的發生率。
使用 ARTISS 於切除的燒燙傷口進行粘分層植皮 (split thickness skin graft) 的臨床試驗，過去曾接獲下列不良反應通報 (請參閱 **臨床試驗** 一節 (14))。試驗主持人認為有八件非嚴重性不良反應和 ARTISS 的使用有關；其中有五件為皮膚移植失敗：包括植皮脫落或無法粘貼 (四件)、植皮壞死 (一件)。其中植皮脫落的二個案例可能與試驗產品調配過程中，溫度超過解凍溫度的上限 (40°C) 有關。另外三件與 ARTISS 有關的非嚴重性不良反應為：

皮膚瘙癢 (二件) 和真皮囊腫 (dermal cyst) (一件)。疑似與 ARTISS 有關的一件植皮壞死和二件瘙癢個案中，患者使用縫合釘的對照組傷口也發生相同的不良反應，且發生日期與嚴重性均與實驗組傷口一致。因此，這些不良反應極可能與 ARTISS 無關，而是任何植皮黏合方式都可能發生的結果。

整體而言，臨床研究蒐集分析的資料顯示，ARTISS 可安全地在深二度 (deep partial thickness) 或全皮膚 (full thickness) 燒燙傷患者之整張植皮粘合程序。

各種不良反應和發生頻率摘要如表二。

表二

不良反應 (選擇詞彙)	不良反應事件數 / 試驗病患總數
真皮囊腫 (dermal cyst)	1/138
瘙癢 (pruritus)	2/138
植皮失敗 (skin graft failure)	5/138

6.3 上市後監測研究

百特的纖維蛋白粘劑產品上市後監測研究曾接獲下列不良反應通報。ARTISS 也有可能發生這些不良反應。

免疫系統症狀：過敏反應 (anaphylactic responses)、過敏 (hypersensitivity)

心臟症狀：心悸過慢、心悸過速

呼吸、胸部、縱膈方面症狀：呼吸困難

腸胃症狀：噁心

皮膚和皮下組織症狀：蕁麻疹

一般性與給藥部位症狀：潮紅、癒合不良、水腫、發熱

受傷、中毒和程序併發症：血清腫

有關錯誤使用噴霧裝置授予纖維蛋白粘劑導致空氣栓塞的發生、同類效應 (Class Effect)：

上市後監測曾發現有一例使用噴霧裝置授予他牌纖維蛋白粘劑後致死的案例。在該案例中，醫護人員試圖以連結於壁面的噴霧裝置授予纖維蛋白粘劑來止血，使用噴霧壓力高於噴霧器材製造商建議壓力。且該案例投藥時，噴霧器開口和流血部位間的距離小於建議應保持的最短距離。該患者發生致命的氣體栓塞。

由於這些不良反應皆屬於自願性通報，且患者族群人數不詳，故難以有效地推估不良反應發生率，亦無法據以建立不良反應與使用藥品間的因果關係。

7.藥物交互作用

本產品未進行任何交互作用研究。

8.使用於特殊族群

8.1 懷孕婦女

C 級懷孕用藥 (Pregnancy Category C)

本產品未進行動物生殖研究。至於 ARTISS 是否會對懷孕婦女之胎兒造成影響，或是否會影響生殖能力，仍屬未知。有些病毒，如微小病毒 B19，目前仍難以去除或去活化。微小病毒 B19 對懷孕婦女有嚴重影響 (胎兒感染)。故僅在醫療上必須時，才可對懷孕婦女使用 ARTISS。

8.3 哺乳婦女

本藥品是否會進入人類乳汁仍屬未知。考量許多藥品會滲入乳汁，故對哺乳婦女使用 ARTISS 應特別小心。

8.4 兒童患者

臨床試驗結果顯示，ARTISS 對兒童患者 (1-16 歲) 的療效和安全性與對成人患者無異。

8.5 老年患者

ARTISS 的臨床試驗並未包括任何 65 歲以上的受試者。

10.用藥過量

為避免多餘肉芽組織的形成，並確保聚合的纖維蛋白粘劑能逐漸吸收，僅塗上薄薄一層 ARTISS 即可 (請參閱 *使用方法* (2.3))。

11.產品描述

百特® 愛締絲低溫冷凍密封劑溶液 [“Baxter” Artiss solution for Sealant]，經蒸汽加熱

(vaper heated)、有機溶劑消毒 (SD treatment)。本產品是由混合人體血漿製成的纖維蛋白粘劑和凝血酶。本產品的二種組成混合時，可模擬血液凝結機轉 (coagulation cascade) 的最後步驟。

人體蛋白粘劑 (Sealer Protein, Human)

人體蛋白粘劑是由混合人體血漿製成，為一無菌、無致熱原、經蒸汽加熱 (vaper heated) 和有機溶劑消毒 (SD treatment) 處理的製劑。人體蛋白粘劑有二種產品類型，分別為：需使用纖維蛋白分解抑制劑溶液 (合成) 調配的冷凍乾燥【濃縮蛋白粘劑】粉末，和預裝入雙腔室針筒一側的冷凍液製劑 (1)。人體蛋白粘劑的主成分為纖維蛋白原 (fibrinogen)。本產品組成含有抑肽酶 (Aprotinin)。抑肽酶是一種纖維蛋白分解阻斷劑，可延遲纖維蛋白分解。抑肽酶 (合成) 的原料是採用完全非人類 / 非動物來源，以固相合成法製造而成。

為得到人體蛋白粘劑，首先將血漿衍生的冷凍沉澱品 (cryoprecipitate) 洗淨、以緩衝溶液溶解、有機溶劑消毒 (SD treatment)、蒸汽加熱 (vaper heat treated) 處理、無菌過濾，最後冷凍乾燥並裝填在小玻璃瓶，或預填入針筒並進行冷凍。

人體凝血酶 (Thrombin, Human)

人體凝血酶是由混合人體血漿製成，為一無菌、無致熱原、經蒸汽加熱 (vaper heat treated) 和有機溶劑消毒 (SD treatment) 處理的製劑。人體凝血酶有二種產品類型，分別為：需使用氯化鈣溶液調配的冷凍乾燥製劑，和預裝入雙腔室針筒一側的冷凍液製劑 (2)。

凝血酶的取得過程係以血漿為原料經由一連串分離和過濾步驟，並以氯化鈣溶液培育，使凝血酶原 (prothrombin) 活化為凝血酶 (thrombin)。之後再經超過濾 / 透析過濾、蒸汽加熱 (vaper heat treated) 處理、有機溶劑消毒 (SD treatment)、無菌過濾，最後冷凍乾燥並裝填在小玻璃瓶，或預填入針筒並進行冷凍。

人體蛋白粘劑和人體凝血酶使用的混合人體血漿均來自美國合法捐血中心。製造過程中採取的蒸熱和有機溶劑消毒 (SD treatment) 處理程序，已證明能顯著的減少血液中病毒。然而，目前尚未有任何方法可以完全清除人類血漿衍生物中的病毒或感染 (請參閱 *臨床藥理* 一節之 *其他臨床藥理資訊* (12.4) 和 *警語 / 注意事項* 一節之 *人類血漿的感染風險* (5.3))。

請參閱 *劑型和劑量強度* (3)。

12.臨床藥理學

12.1 作用機制

混合人體蛋白粘劑和人體凝血酶的過程中，可溶性纖維蛋白原轉化成纖維蛋白，用以粘劑和移植皮膚。因為低濃度凝血酶之故，ARTISS 的聚合過程大約需 60 秒。

12.2 藥物藥效學

凝血酶是一種高度特異性的蛋白酶，可將人體纖維蛋白粘劑中的纖維蛋白原轉換成纖維蛋白 (請參閱 *藥物動力學* 一節 (12.3))。作為纖維蛋白溶解抑制劑的抑肽酶 (合成) 是一種多價蛋白酶抑制劑 (polyvalent protease inhibitor)，可預防纖維蛋白過早降解。游離抑肽酶與其代謝物在體內的半生期為 30-60 分鐘，經由腎臟排除。一項臨床前試驗，研究其他纖維蛋白粘劑產品對由心血管手術體外循環引起的纖維蛋白溶解所產生的影響，結果發現在製劑成分中加入抑肽酶，可在纖維蛋白溶解環境中，提升纖維蛋白凝塊對降解作用的抗力。

12.3 藥物動力學

本產品未執行藥物動力學研究。由於 ARTISS 僅為局部用藥，故應不致有全身性暴露或散佈至其他器官或組織的情形。

12.4 其他臨床藥理學資訊

病毒清除

ARTISS 之製程包括減少病毒傳播風險的步驟。濃縮蛋白粘劑和凝血酶製劑的製造過程中特別進行蒸汽加熱和有機溶劑消毒處理，並從半成品中各自抽出樣本進行確效試驗。抽出的樣本首先加入已知效價的庫存病毒懸液，然後按照一般製程條件的步驟處理。加入的庫存病毒懸液包括 HIV、HBV、HCV、HAV 和人類微小病毒 B19。

各測試病毒在製造步驟中的病毒縮減係數 (Reduction Factor，以 log₁₀ 對數值表示) 如表三所示。

表三

蛋白粘劑					
病毒去除及 / 或去活化縮減係數 (Reduction Factor)					
製造步驟	測試病毒之平均縮減係數 (log ₁₀)				
	HIV-1	HAV	BVDV	PRV	MMV
初期製造步驟	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.7
有機溶劑消毒 (S/D treatment)	> 5.3	n.d.	> 5.7	> 5.9	n.d.
蒸熱處理 (VHT)	> 5.5	> 5.6	> 5.7	> 6.7	1.2
整體縮減係數	> 10.8	> 5.6	> 11.4	> 12.6	3.9
凝血酶					
病毒去除及 / 或去活化縮減係數 (Reduction Factor)					
製造步驟	測試病毒之平均縮減係數 (log ₁₀)				
	HIV-1	HAV	BVDV	PRV	MMV
凝血酶前藥物之大量偵測	3.2	1.5	1.8	2.5	1.2
蒸熱處理 (VHT)	> 5.5	> 4.9	> 5.3	> 6.7	1.0
有機溶劑消毒 (S/D treatment)	> 5.3	n.d.	> 5.5	> 6.4	n.d.
離子交換層析 (IEC)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.6
整體縮減係數	> 14.0	> 6.4	> 12.6	> 15.6	5.8

n.d. = 未檢出 (not determined)

HIV-1: Human immunodeficiency virus 1，人類免疫缺陷第一型病毒；**HAV:** Hepatitis A virus，A 型肝炎病毒；**BVDV:** Bovine viral diarrhea virus，牛病毒性下痢病毒，作為 C 型肝炎病毒模型；**PRV:** Pseudorabies virus，假性狂犬病病毒，在 B 型肝炎病毒中選作為具囊膜的 DNA 病毒模型；**MMV:** Mice minute virus，小鼠微小病毒，作為微小病毒 B19 模型。

此外，人類微小病毒 B19 亦用來研究上游凝血酶前藥物之大量偵測步驟。蛋白粘劑早期製造步驟、凝血酶及蛋白粘劑的蒸熱步驟。採用定量 PCR 法獲得的預測縮減係數 (log) 分別為：凝血酶前藥物大量取得步驟：1.7、蛋白粘劑早期製造步驟：3.4，以及凝血酶 / 蛋白粘劑的蒸熱步驟：> 4 / 1.0。

13.非臨床毒理學

13.1 致癌性、突變性和生殖能力受損

本產品未進行長期的動物致癌性研究和對生殖能力影響的研究。

14.臨床研究

有關研究 ARTISS 用於燒燙傷病患粘劑整張分層皮瓣移植而進行的臨床試驗，其試驗設計具有前瞻性、隨機、對照、評估者盲性、多中心試驗等特性。參與試驗的 138 位患者在燒燙傷口切除乾淨後，由醫師選定二處可相對照的投藥部位，其中一個部位使用釘針 (對照組)，另一個部位使用 ARTISS。於皮膚移植手術中在選定的創面部位只使用試驗產品一次。

138 位受試者中，有 94 位男性 (68.1%) 和 44 位女性 (31.9%)。受試者的年齡平均值 ± 標準差為 30.8 ± 17.6 歲。其中有 19 位受試者 (13.8%) 小於 6 歲，21 位受試者 (15.2%) 介於 7-18 歲，98 位受試者 (71.0%) 大於 18 歲。估計所有燒燙傷總體面積 (TBSA) 之平均值 ± 標準差為 13.6 ± 9.2%。估計需要進行皮膚移植的 TBSA 平均值 ± 標準差為 8.0 ± 6.9%。使用 ARTISS 部位的 TBSA 之平均值 ± 標準差為 1.7 ± 0.8%。使用釘針部位的 TBSA 之平均值 ± 標準差為 1.7 ± 0.7%。以燒燙傷皮膚厚度區分，有 106 位受試者 (76.8%) 為全層皮 (full thickness)，32 位受試者 (23.2%) 為部分層皮 (partial thickness)。藥品用量平均值 ± 標準差為 2.7 ± 19 mL (範圍：0.2 - 12.0 mL)。接受治療的表面積平均值 ± 標準差為 166.4 ± 95.0 cm² (範圍：26.1 - 602 cm²)。計算出劑量體積平均值 ± 標準差為 1.8 ± 1.1 mL / 100 cm² (範圍：0.2 - 6.0 mL / 100cm²)。安全分析群體樣本包括所有 138 位受試者，但由於有 11 位受試者缺乏主要試驗指標 (primary endpoint)，所以意圖治療 (intend to treat, ITT) 人數修正為 127 人。在 127 位 ITT 受試者中，使用 ARTISS 部位之 28 天內傷口完全癒合率為 43.3%。使用釘針部位為 37%。ARTISS 與釘針差異的 97.5% 信賴區間下限值為 -0.029。按計畫書群體 (per protocol population, PP) 的研究也有類似結果：106 位 PP 受試者中，使用 ARTISS 部位之 28 天內傷口完全癒合率為 45.3%。使用釘針部位為 39.6%；ARTISS 與釘針差異的 97.5% 信賴區間下限值為 -0.041。以 97.5% 單尾檢定 28 天內傷口完全癒合情形，發現 ARTISS 和釘針癒合成功率差異的 97.5% 信賴區間下限值大於預設極限值 -0.1，證明不論是 ITT 或 PP 族群，ARTISS 的效果並不遜於釘針效果。

16.藥品供應 / 儲存和處理方法

ARTISS 的產品規格和包裝為：

表四

包裝規格	NDC 編號
	ARTISS 預裝針筒 (冷凍) 附 DUO Set
2 mL	0944-8503-02
4 mL	0944-8503-04
10 mL	0944-8503-10

請參閱 *劑型和劑量強度* 一節之 *包裝內容* (3.2)。

保存

請將 ARTISS 存放在原包裝紙盒內，以避免光線。

ARTISS 預裝針筒 (冷凍)

長期：請保存在 -20°C 以下的環境。

短期：室溫解凍：未開封的包裝袋在室溫下解凍後，可在室溫環境 (15 - 25°C) 最多保存 14 天 (從冷凍庫取出後起算)。

快速解凍：一直到使用前，產品須維持在 33 - 37°C 之間。若產品已從原包裝袋中取出，或已加熱至 33 - 37°C，則必須在 12 個小時內使用。

解凍之後，不可再冷藏或冷凍。不可微波。產品過期後不可使用。若產品任何組成之包裝有破損情形，請丟棄勿用。

17.患者諮詢訊息

由於本產品是由人類血漿製成，醫師應與患者討論治療風險和利益。

應指示病患，若出現 B19 病毒感染症狀時 (發熱、昏睡、發冷和流鼻水，在二個星期之後有發疹、關節痛情形) 須向醫師諮詢 (請參閱 *使用於特殊族群* 一節 (8.1))。

百特醫療公司

Westlake Village, CA 91362 USA
美國證照號碼, 140

本產品或其使用方法可能受到一項或多項美國專利保護，包括美國專利號碼 4,640,834, 5,962,405 和 5,714,370, 6,579,537 以及其他已獲准或申請中的專利。

BAXTER，EASYSPRAY，FIBRINOTHERM 和 DUPLOECT 均為百特公司所有的註冊商標，已向美國專利及商標註冊局登記在案。

ARTISS 為百特國際公司所擁有的註冊商標。

衛署菌檢輸字第 000902 號
本藥限由醫師使用

藥商：百特醫療產品股份有限公司
地址：台北市敦化南路二段 216 號 15 樓

製造廠名稱：Baxter AG
製造廠廠址：Industriesstrasse 67, A-1220 Vienna, Austria