

核准日期：2025年06月30日

# 注射用重组人凝血因子VIIa N01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：注射用重组人凝血因子VIIa N01

英文名称：Recombinant Human Coagulation Factor VIIa N01 for Injection

汉语拼音：Zhushuyong Chongzu Ren Ningxueyinzi Qi N01

## 【成份】

主要成份：重组人凝血因子VIIa N01。

辅料：甘氨酸、甘氨酸、氯化钠、氯化钙、聚山梨酯80 (II)、甘露醇、蔗糖、甲磺氨酸、氢氧化钠。

## 【性状】

本品为白色至类白色疏松块状物或粉末，复溶后溶液为无色澄明溶液。

## 【适应症】

用于凝血因子VII或IX的抑制剂>5个Bethesda单位 (BU) 的成人及青少年 (12岁以上)

先天性血友病患者的出血治疗。

## 【规格】

1mg (50KIU) /瓶

## 【用法用量】

### 用药剂量和用药间隔

应在对于血友病和出血性疾病方面有经验的医师监督下开始本品的治疗。

### 伴有抑制物的血友病A或B的患者

应在出血发生开始后尽早给予本品。静脉推注给药，推荐剂量为90µg/kg体重。

初次注射本品后可能需要再次注射。疗程和注射的间隔将随出血的严重性而不同。

轻度/中度出血每间隔3小时，重度出血每间隔2小时给药，直至止血，最多给药至首次给药后24小时。若需继续给药，建议咨询医生。

### 用药方法

每瓶冻干粉使用1ml注射用组氨酸溶剂复溶后，进行静脉推注给药。

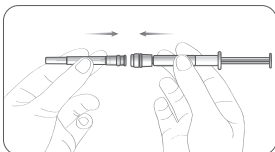
### 注意：

请按下述配制和复溶步骤，依次对每瓶冻干粉进行复溶。复溶后的溶液需要使用1支大容量无菌注射器，装上过滤针头 (配备<5微米滤膜)，抽取每瓶内的复溶物。

### 配制和复溶：

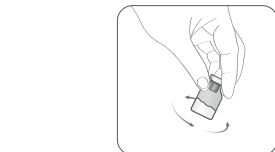
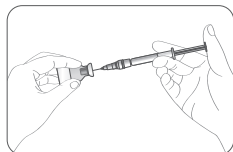
1. 操作前须清洗双手。取出本品放置于室温。取出包装内冻干粉瓶，除去冻干粉瓶塑料瓶盖后，用酒精棉消毒橡胶塞。消毒后，切勿打开或触摸橡胶塞。

2. 取出包装内预装1ml注射用组氨酸溶剂的注射器，装上无菌注射针。



3. 将注射用组氨酸溶剂缓慢注入于冻干粉瓶内。

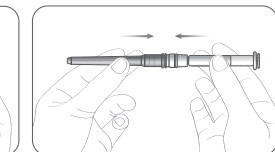
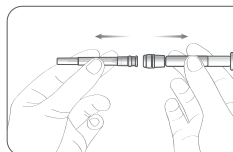
4. 注入溶剂后，拔出注射器，轻轻旋转药瓶，直至瓶内冻干粉完全溶解。本品复溶后请立即使用。如果不能立即使用，参见【注意事项】。



### 给药：

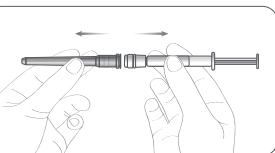
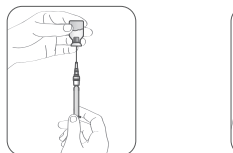
1. 给药前需检查溶液，应为澄明液体。如有颗粒或浑浊，请勿使用。用酒精棉再次消毒药瓶橡胶塞。弃去注射器针头。

2. 装上过滤针头 (配备<5微米滤膜)。



3. 将针头刺入瓶内，缓慢将药瓶内溶液吸入注射器内。

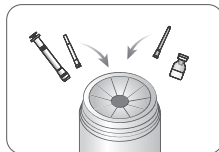
4. 拔出注射器，弃去过滤针头。



5. 将注射器装上一次性静脉输液针，排尽静脉输液针中的空气。

6. 扎好止血带，并用酒精棉擦拭皮肤注射部位。进行静脉穿刺，静脉穿刺完成后取下止血带，静脉推注给药。应在2-5分钟内完成静脉推注。根据患者的舒适程度调节推注速度。

7. 本品不能与输液混合，也不可以滴注方式给药。推注完毕后，取下静脉输液针。将所有未用完的溶液、空瓶及使用过的针头和注射器弃入合适的容器内，以防处理不当伤及他人。



## 【不良反应】

### 本品临床试验

本品上市前在≥12岁抑制物阳性并>5BU的血友病A或B患者中开展了一项评估有效性和安全性的III期临床试验 (TQG203-III-01)，共纳入60例患者，其中18例 (30%) 发生42例次不良反应。下表按照MedDRA系统器官分类 (SOC和首选术语级别) 列出本品临床试验中报告的不良反发生率和严重程度。

表1. 本品临床试验中不良反应和发生率 (N=60)

系统器官分类 首选术语	发生率 (%)	1级	2级	3级
<b>各类检查</b>				
纤维蛋白D-二聚体升高	6 (10.0%)	6 (10.0%)	0	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	5 (8.3%)	5 (8.3%)	0	0
乳酸脱氢酶升高	4 (6.7%)	4 (6.7%)	0	0
γ-谷氨酰转氨酶升高	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
丙氨酸氨基转移酶升高	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
肌酸磷酸激酶升高	2 (3.3%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
二氧化碳减少	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
总蛋白降低	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
乳酸脱氢酶降低	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
碱性磷酸酶升高	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
血肌酐升高	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
血胆红素升高	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
阴离子间隙升高	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
<b>肝胆系统疾病</b>				
肝功能异常	2 (3.3%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0
<b>代谢及营养类疾病</b>				
低白蛋白血症	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)	0
电解质失衡	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
高甘油三酯血症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>				
皮疹	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0
<b>血液及淋巴系统疾病</b>				
血小板增多症	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0

### 同品种临床试验和上市后使用已报道的其他不良反应

血液及淋巴系统疾病：弥散性血管内凝血、凝血障碍等；

免疫系统疾病：过敏反应、过敏反应等；

神经系统疾病：头痛等；

血管疾病：静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞等；

心脏器官疾病：心绞痛、心脏内血栓等；

胃肠道疾病：恶心等；

皮肤及皮下组织类疾病：疼痛、荨麻疹、皮肤发红、血管性水肿等；

全身性疾病及给药部位各种反应：疗效下降、发热、注射部位反应等；

医学检查：抗凝血酶III降低、纤维蛋白降解产物增加、凝血酶原水平升高等。

### 特别关注的不良事件

#### 抑制性抗体形成

同品种一项针对上市后先天性FVII缺乏症患者的观察性登记研究中有出现凝血因子VII抑制性抗体的报道。接受重组人凝血因子VIIa治疗的FVII缺乏症患者在临床试验中报道的唯一不良反应为出现针对凝血因子VII的抗体，发生率为常见 (≥1/100, 且<1/10)。在一些病例中抗体在体外表现出抑制作用。促进抗体产生的风险因素包括既往接受过人血浆来源的FVII治疗、FVII基因严重突变及应用大剂量重组人凝血因子VII。FVII缺乏症患者应用重组人凝血因子VIIa应监测FVII抗体水平，参见【注意事项】。

在本品III期临床试验 (TQG203-III-01) 中，60例抑制物阳性并>5BU的重型血友病A或B患者至少接受一次本品治疗，1.7% (1/59) 出现抗药抗体 (ADA) 阳性，无患者出现抑制物阳性。

#### 血栓事件-动脉和静脉

当同品种重组人凝血因子VIIa用于批准适应症之外的疾病时，动脉血栓栓塞事件常见 (≥1/100, 且<1/10)。在当前批准适应症之外的临床领域进行了很多安慰剂对照临床试验，对试验数据进行荟萃分析，结果显示动脉血栓栓塞不良事件的高风险 (用重组人凝血因子VIIa治疗为5.6%，而安慰剂治疗为3.0%) [见【不良反应】：血管疾病]，每个临床领域的试验都有特定的患者特征及由此产生的潜在风险分布情况。

在同品种一项涉及先天性FVII缺乏症患者的观察性登记研究中，91例接受手术的患者中有3例出现血栓栓塞事件。

血栓栓塞事件可导致心跳骤停。

## 【禁忌】

对本品中含有的活性成份或任何其他成份，或者对仓鼠蛋白有过敏反应的患者禁用。

## 【注意事项】

### 1. 血栓事件或弥散性血管内凝血 (DIC)

在组织因子表达强度可能高于正常的病理情况下，使用本品有发生血栓事件或导致弥散性血管内凝血 (DIC) 的潜在风险。

此种情况可能包括晚期动脉粥样硬化疾病、压伤、败血症或弥散性血管内凝血患者。由于血栓并发的风险，有冠心病史患者、肝病患者、术后患者、新生儿及有栓塞或弥散性血管内凝血风险的患者，用药时需要谨慎，应充分评估应用本品治疗的潜在利益及可能发生的并发症。

### 2. 过敏或过激反应

由于本品可能含有少量的仓鼠残余培养蛋白(仓鼠血清蛋白),因此使用本品治疗的患者存在对仓鼠蛋白过敏的可能性。

在过敏或过敏样反应情况下,应考虑静脉注射抗组胺剂。如果过敏或过敏样反应发生,需立即停止给药。万一发生休克,应给予标准的医学处理。患者应被提前告知过敏反应的危险性。如果出现这种征兆,应建议患者立即停止使用本品并与医生取得联系。

### 3.严重出血或疗效不佳

如果出现严重出血,最好在专业治疗伴有凝血因子VIII或IX抑制物的血友病的医院内注射本品,若不能在此医院治疗时,应与专业治疗血友病的医生保持密切联系。

如果未能止血,须到院就诊。患者/监护者应尽早告知医生/监护医院关于本品的使用情况。如果使用推荐剂量治疗后,凝血因子VIIa活性未达到预期水平或出血未得到控制,应怀疑是否产生了抗体并应进行抗体分析。

### 4.一般操作注意事项

复溶后,本品在25°C存放6小时和2°C-8°C存放24小时显示化学和物理特性是稳定的。从微生物学的观点,本品配成溶液后,应立即使用。

本品不得与输液混合,也不可以滴注方式给药。

将本品置于远离儿童的地方。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

未进行该项实验且无可靠参考文献。

### 【儿童用药】

目前尚未获得本品在12岁以下儿童中使用的临床研究数据,且无可靠参考文献。

### 【老年用药】

目前尚未获得本品在≥65岁患者中使用的临床研究数据,且无可靠参考文献。

### 【药物相互作用】

本品与凝血因子浓缩物之间的潜在相互作用的风险尚不明确。应避免激活的或未激活的凝血酶原复合物与本品同时使用。

未进行该项实验且无可靠参考文献。

### 【药物过量】

未进行该项实验且无可靠参考文献。

### 【临床药理】

#### 作用机制

本品含有活化的rFVII。止血机制包括FVIIa与暴露的组织因子的结合,形成的复合物激活FIX转化为FIXa、FX转化为FXa,触发凝血酶原向凝血酶的转化,凝血酶激活了损伤部位的血小板、FV和FVIII,并通过纤维蛋白原转化为纤维蛋白形成止血栓子。药理剂量的本品可不依赖于组织因子,在损伤部位的活化的血小板表面上直接激活FX。这使得在不依赖于组织因子的情况下,凝血酶原被转化成大量的凝血酶。

#### 药效动力学

本品可缩短凝血酶原(PT)时间、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT),增加凝血酶生成;且对上述凝血指标的影响呈剂量依赖性。

凝血指标实验室检查结果与本品的止血药效无明显相关性。

#### 药代动力学

在一项评估药代动力学/药效动力学(PK/PD)的期剂量递增临床研究(TQG203-I-01)中,共纳入24例重型血友病A或B患者考察了30µg/kg、90µg/kg、180µg/kg三个剂量水平的药代动力学特征,结果显示单次给药后C<sub>max</sub>和AUC<sub>0-∞</sub>随剂量的增加而增加,但C<sub>min</sub>增加比例低于剂量增加比例,AUC<sub>0-∞</sub>增加比例接近剂量增加比例。在90µg/kg剂量组中比较了单次静脉推注本品与参照药物诺其®的药代动力学参数,具体研究结果见表2。

表2. 抑制物阳性并>5BU的血友病A或B患者接受单次注射90µg/kg本品或诺其®后的药代动力学参数(N=12)

PK参数	本品		诺其®	
	Mean ± SD	CV(%)	Mean ± SD	CV(%)
C <sub>max</sub> (IU/mL)	37.093 ± 5.507	14.85	39.067 ± 7.051	18.05
T <sub>max</sub> (h)*	0.083 (0.077, 0.087)		0.081 (0.053, 0.091)	
AUC <sub>0-4</sub> (h*IU/mL)	101.983 ± 26.501	25.99	93.815 ± 24.952	26.60
AUC <sub>0-∞</sub> (h*IU/mL)	103.682 ± 26.346	25.41	96.452 ± 24.529	25.43
CL/F (µg/(h*IU/mL)/kg)	0.921 ± 0.243	26.40	0.994 ± 0.276	27.74
t <sub>1/2</sub> (h)	3.444 ± 0.987	28.66	3.033 ± 1.028	33.91
V <sub>d</sub> /F (µg/(IU/mL)/kg)	4.542 ± 1.747	38.47	4.158 ± 1.246	29.97
MRT <sub>0-∞</sub> (h)	3.481 ± 0.710	20.39	3.128 ± 0.666	21.30
增量回收率 ((IU/dl)/(IU/kg))	0.800 ± 0.122	15.27	0.843 ± 0.154	18.28

缩写: C<sub>max</sub>: 峰值浓度; T<sub>max</sub>: 达峰时间; AUC<sub>0-4</sub>: 从零至t时间的血浆浓度时间曲线下面积; AUC<sub>0-∞</sub>: 从零至无穷大的血浆浓度时间曲线下面积; CL/F: 清除率; t<sub>1/2</sub>: 血浆消除半衰期; V<sub>d</sub>/F: 表观分布容积; MRT: 平均驻留时间; SD: 标准差; CV: 变异系数。  
\* T<sub>max</sub> 采用中位数(最小值, 最大值)表示。

在III期临床试验(TQG203-III-01)中,56例12~65岁抑制物阳性并>5BU的重型血友病A或B患者接受本品单次注射,之后随访24周。基线与第24周比较,增量回收率相似,表明本品的药代动力学特点不存在时间依赖性变化。

表3. 抑制物阳性并>5BU的血友病A或B患者接受单次注射90µg/kg本品后的药代动力学参数(算术平均值±SD)

参数	首次访视 (n=56)	第24周访视 (n=48)
增量回收率 ((IU/dl)/(IU/kg))	0.860 ± 0.215	0.907 ± 0.200

### 【临床试验】

在一项多中心、单臂、开放的III期临床试验(TQG203-III-01)中,56例12~65岁抑制物阳性并>5BU的重型血友病A或血友病B患者接受本品按需治疗24周,所有患者均至少接受一次本品治疗。56例均为男性;7例<18岁;中年龄31岁(范围:12, 63)。每次出血事件单次给药剂量为90µg/kg,轻度/中度出血每间隔3小时给药,重度出血每间隔2小时给药,直至止血,最多给药至首次给药后24小时。53例患者试验期间共累计发生559次出血事件(其余3例未发生出血事件),551次接受本品按需治疗且有疗效评估数据(7次出血事件未接受本品治疗,1次出血事件接受本品治疗但疗效评估缺失)。其中,97%为轻度/中度出血,3%为重度出血;68%为关节出血,28%为肌肉/软组织出血;85%为自发性出血。

基于四级评分标准,在每次新发出血事件本品首次给药后8h、12h、24h由研究者进行疗效评估。551次出血事件中441次评估为极好、49次评估为良好,止血有效率为89%(95 CI%:86%, 91%)。基于559次出血事件,单次出血事件本品的平均和中注射次数分别为2.6次和2.0次。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

本品含有活化的rFVII。止血机制包括FVIIa与暴露的组织因子的结合,形成的复合物激活FIX转化为FIXa、FX转化为FXa,触发凝血酶原向凝血酶的转化,凝血酶激活了损伤部位的血小板、FV和FVIII,并通过纤维蛋白原转化为纤维蛋白形成止血栓子。药理剂量的本品可不依赖于组织因子,在损伤部位的活化的血小板表面上直接激活FX。这使得在不依赖

于组织因子的情况下,凝血酶原被转化成大量的凝血酶。

### 毒理研究

#### 生殖毒性

大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中,雌性大鼠从交配前2周至妊娠第6天、雄性大鼠从交配前4周和交配期间静脉注射给予本品0.2、0.6、2mg/kg/天,未见对生育力和早期胚胎发育的影响。大鼠胚胎与胎仔发育毒性试验中,大鼠于妊娠第6-17天静脉注射给予本品0.2、0.6、2mg/kg/天,2mg/kg/天可见母体毒性,包括死亡、体重增重和摄食量降低,0.6和2mg/kg/天剂量下可见胎盘变大、基底层增厚和/或坏死,未见胚胎-胎仔发育毒性和致畸性。兔胚胎与胎仔发育毒性试验中,免于妊娠第6-19天静脉注射给予本品0.1、0.3、0.9mg/kg/天,0.9mg/kg/天剂量下有1只孕兔死亡和早产,并可见胎仔体重降低,未见致畸性,0.1、0.3mg/kg/天剂量下未见胚胎-胎仔发育毒性和致畸性。

#### 【贮藏】

25°C以下避光保存,不可冷冻。

#### 【包装】

注射用重组人凝血因子VIIa N01包装材料为:中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射剂用氯化丁基橡胶塞。

每盒内含:

- 1瓶注射用重组人凝血因子VIIa N01冻干粉
- 1支预装1ml注射用组氨酸溶剂的注射器及推杆
- 1个一次性使用无菌注射针
- 1个一次性使用过滤针头

#### 【有效期】

24个月。

#### 【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准YBS00402025。

#### 【批准文号】

国药准字S20250034。

#### 【上市许可持有人】

名称:正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

注册地址:南京市江宁区福英路1099号(江宁高新园)

#### 【生产企业】

企业名称:正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

生产地址:南京市江宁区福英路1099号(江宁高新园)

邮政编码:211100

电话号码:025-69065558

传真号码:025-69065559

网址:http://www.cttq.com

健康咨询热线:4007885028