

核准日期：2023年08月29日
修改日期：2023年10月31日
修改日期：2023年12月27日
修改日期：2025年05月12日

注射用重组人凝血因子VIII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VIII

英文名称：Recombinant Human Coagulation Factor VIII for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Chongzu Ren Ningxueyinzi VIII

【成份】

主要成份：重组人凝血因子VIII。

辅料：聚山梨酯80、蔗糖、组氨酸、氯化钙、氯化钠、盐酸。

【性状】

本品为白色或类白色疏松块状物或粉末，复溶后溶液为澄明液体，无可见不溶性微粒。

【适应症】

本品适用于≥12岁血友病A（先天性凝血因子VIII缺乏）患者出血的预防。

本品不含血管假性血友病因子，因此不适用于治疗血管性血友病（von Willebrand disease, vWD）。

【规格】

250IU/瓶。

【用法用量】

用药剂量

本品应在有血友病A治疗经验的医师指导下使用。

对于血友病A青少年及成人患者的出血预防，初始剂量为 30 ± 5 IU/kg；当同一主要关节发生2次自发性出血或28天内任何部位发生≥3次的自发性出血时，用药剂量调整为 45 ± 5 IU/kg；给药频率：每周3次或隔天1次。根据患者出血情况进行剂量或剂次的个体化调整。

根据每个血友病A患者的治疗方案，建议患者在旅行时携带充足的因子VIII产品，以满足预期的治疗需要，但需注意药品的存储温度。建议患者在旅行之前咨询专科医师。

用药方法

每瓶冻干粉使用4ml 0.9%氯化钠溶液复溶后，进行静脉注射给药。

注意：

如注射时需要使用1瓶以上的本品，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，装上配药用注射针（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。
- 2.从冰箱中取出本品放置至室温。
- 3.取出包装内冻干粉瓶，除去冻干粉瓶塑料顶盖后，用酒精棉消毒橡胶塞。消毒后，切勿打开或触摸橡胶塞。
- 4.注入稀释液于冻干粉瓶：使用一次性无菌注射器抽取4ml 0.9%氯化钠溶液，缓慢注入冻干粉瓶内。
- 5.注入稀释液后，拔出注射器，轻轻旋转药瓶，直至瓶内冻干粉完全溶解。

给药前，复溶溶液可在室温下储存，并于3小时内使用。

本品复溶后含有聚山梨酯80，已知其可增加邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)盐（DEHP）从聚氯乙烯（PVC）中的提取。这一点在本品的配制和给药（包括在PVC容器中的保存时间）过程中应予以注意。应严格按照【用法用量】中的建议使用本品。

给药：

- 1.给药前需检查溶液，应为澄明液体。如有颗粒或沉淀，请勿使用。
- 2.用酒精棉再次消毒药瓶橡胶塞。
- 3.弃去注射器针头，装上配药注射针（配备≤5微米滤膜），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，弃去配药注射针，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。
- 5.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。应在几分钟内完成静脉注射。根据患者的舒适程度调节注射速度。
- 6.本品不能与其它药品共用同一导管或容器。注射完毕后，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】

同品种安全性特征概要

在罕见情况下观察到超敏反应或过敏反应（包括血管性水肿、输液部位灼痛和刺痛、寒战、潮红、全身性荨麻疹、头痛、荨麻疹、低血压、困倦、恶心、躁动、心动过速、胸闷、刺痛感、呕吐、哮喘），部分患者可能进展至严重的速发过敏

反应（包括休克）。

接受凝血因子VIII（包括本品）治疗的血友病A患者可能会形成中和抗体（抑制物）。一旦出现抑制物，患者可能表现为对治疗的临床反应不充分（见【注意事项】项下“中和抗体（抑制物）”）。在这种情况下，建议联系血友病诊疗中心。

本品临床试验

本品上市前在≥12岁血友病A患者中开展了1项关键研究（PK与预防治疗研究），共纳入81例受试者，其中16例受试者发生不良反应，不良反应发生率19.75%（16/81）。无发生率>5%的不良反应发生。

表1. 本品临床试验中不良反应和发生率（N=81）

系统器官分类	发生率 (%)
首选术语	
各类检查	
心电图QRS波群异常	3 (3.7%)
丙氨酸氨基转移酶升高	2 (2.47%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	2 (2.47%)
淋巴细胞计数降低	1 (1.23%)
心电图QT间期延长	1 (1.23%)
心电图ST段异常	1 (1.23%)
心脏器官疾病	
一度房室传导阻滞	2 (2.47%)
窦性心动过速	2 (2.47%)
室性期外收缩	1 (1.23%)
心悸	1 (1.23%)
左束支阻滞	1 (1.23%)
窦性心律不齐	1 (1.23%)
各类神经系统疾病	
头晕	2 (2.47%)
感染及侵袭类疾病	
上呼吸道感染	2 (2.47%)
单纯疱疹	1 (1.23%)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
关节痛	2 (2.47%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
口咽疼痛	1 (1.23%)

免疫原性（中和抗体）

在本品一项PK与预防治疗临床研究中（CTTQ-NXBYZ-02），81例经治的12-65岁的重型血友病A受试者至少接受一次本品治疗，其中76例重型血友病A受试者接受了至少50EDs的预防治疗，无受试者出现抑制物阳性。

【禁忌】

对本品任何成份过敏者禁用。

本品禁用于已知对制剂的任何成份有超敏反应史的患者。

【注意事项】

1. 一般注意事项

患者对本品的临床反应可能存在个体差异。若使用推荐的剂量未控制出血，应测定血浆中凝血因子VIII水平，并给予足够剂量的本品，以获得满意的临床疗效。若患者血浆因子VIII水平未达到预期水平，或给予预期剂量后出血未控制，应考虑是否存在抑制物（中和抗体），并做相应检测。

2. 超敏反应

使用本品可能发生超敏反应（包括过敏性反应）。应当将超敏反应（包括荨麻疹[皮疹伴瘙痒]、全身性荨麻疹、胸部紧迫感、哮喘和低血压）和过敏性反应的早期症状告知患者。

如果发生超敏反应，应当立即停用本品，并给予适当医疗处理，包括休克的治疗。若发生任何认为与本品给药相关的反应，应根据患者的反应种类和严重程度，降低静脉注射速度或终止注射本品。

3. 中和抗体（抑制物）

使用凝血因子VIII产品的患者可能出现中和抗体（抑制物）。形成抑制物的风险与因子VIII的暴露相关，前20个暴露日内风险最高，100个暴露日后则极少形成抑制物，但该风险可能终生持续存在。在既往接受治疗超过100个暴露日并有抑制物形成史患者中，从一种重组因子VIII产品更换为另一种产品之后，观察到复发性抑制物（低滴度）。因此，建议在更换任何产品之后，应密切监测所有患者是否出现抑制物。

抑制物形成的临床意义取决于抑制物的滴度，低滴度抑制物为一次性存在或持续性低滴度，其临床疗效不佳的风险比高滴度抑制物低。

已有在使用本品后产生抑制物的报告。如果血浆中的因子

VIII活性未达到预期的水平，或在合适的剂量下出血没有得到控制，则应测定因子VIII抑制物的滴度。

在存在因子VIII抑制物（尤其是高于5BU/mL的高滴度抑制物）的患者中，因子VIII治疗可能无效，应考虑换用其它治疗方法。这类患者的治疗应有具备治疗血友病和因子VIII抑制物经验的医生指导。

抑制物在既往未接受过因子VIII产品治疗的患者中很常见，在既往接受过治疗的患者中也有报告。

4. 心血管事件

在已存在心血管风险因素的患者中，凝血因子VIII替代治疗有可能增加心血管风险。

5. 实验室监测检查

根据临床指征，应使用一期法监测患者血浆的因子VIII活性水平，以确定达到并维持足够的因子VIII水平。

推荐根据临床指征，使用因子VIII活性回收率和其它药代动力学参数指导给药剂量。

监测因子VIII抑制物的形成。如果血浆中的因子VIII活性未达到预期的水平，或在合适剂量下出血没有得到控制，则应测定是否存在因子VIII抑制物，并采用Bethesda (BU/mL) 方法检测抑制物的滴度。

6. 相容性

在缺少相容性研究的情况下，复溶后的本品不能与其它药品共用同一导管或容器给药。

强烈建议每次给予本品时记录包装盒上的名称和产品批号，以便在患者与药品批号之间保持关联。

8. 导管相关并发症

如需采用中心静脉通路装置 (CVAD)，应考虑到CVAD相关并发症的风险，其中包括局部感染、菌血症和导管部位血栓。

9. 钠含量

复溶之后，每瓶本品含有1.23mmol (29mg) 钠，对于控制钠摄入的患者需要考虑。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品尚未进行动物生殖方面的研究。尚不清楚本品是否会对胎儿造成伤害，或是否会影响生殖能力。尚无因子VIII替代治疗对分娩影响的研究信息。尚不清楚本品是否被分泌至人类乳汁中。

由于血友病A在女性中罕有发生，因此缺乏妊娠和哺乳期应用因子VIII产品的经验。只有在有明确指征时才能在妊娠女性和哺乳期女性中使用本品。

【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。

【老年用药】

本品的临床试验尚未纳入≥ 65岁受试者。

【药物相互作用】

尚不明确。本品尚未开展与其他药物的相互作用研究。

【药物过量】

尚无本品使用过量的相关报告。

【临床药理】

作用机制

本品重组人凝血因子VIII类似于血液中凝血因子VIII，在内源性凝血过程中，凝血因子VII作为一种辅助因子，在Ca²⁺和磷脂存在下，与活化的凝血因子IX激活凝血因子X，形成凝血酶原酶，从而激活凝血酶原，形成凝血酶，使凝血过程正常进行。

药代动力学

在本品一项关键性交叉设计药代动力学临床试验中 (CTTQ-NXBYZ-02)，26例既往接受过治疗的男性重型血友病A受试者 [PTPs] (12-65周岁) 单次输注本品与对照药物 (任捷®) 50IU/kg后，FVIII浓度从输注给药后20min至给药后48h稳定下降。经基线校正的主要药理学终点参数AUC_{0-∞}、AUC_{0-∞}几何均数的比值分别为104.54%、103.64%，其90%置信区间均在80.00-125.00%范围内。本品与任捷®的C_{max}分别为1.374 IU/mL、1.083 IU/mL，t_{1/2}分别为10.63h、11.70h，K-value分别为0.0273[IU/mL]/[IU/kg]、0.0217[IU/mL]/[IU/kg]。

以上26例受试者在随访6个月时，再次接受剂量为50 IU/kg的本品单次注射。基线与第6个月比较，药代动力学参数未见明显差异，表明本品的药代动力学不存在时间依赖性变化，详见下表2。

表2.血友病A患者 (PTPs) 基线和6个月接受注射用重组人凝血因子VIII的药代参数

参数	首次访视时的参数 (交叉阶段, n = 26) 均数±SD	第6个月时的参数 (随访阶段, n = 25) 均数±SD
C _{max} (IU/mL)	1.374±0.327	1.512±0.436
T _{max} (h)	0.33 [0.08, 1.50]	0.33 [0.08, 1.00]
K-value ([IU/mL]/[IU/kg])	0.0273±0.0067	0.0302±0.0087

注：缩写语：C_{max}=达峰浓度；K-value=增量回收率；n=受试者数量；SD=标准差。

【临床试验】

在一项多中心、开放、非对照预防治疗的关键性临床试验中，81例既往接受过重组人凝血因子VIII治疗的重度血友病A受试者 (≥12岁) 接受本品预防治疗。预防治疗剂量为30±5IU/kg，当同一主要关节 (如髌关节、肩关节、膝关节、肘关节等) 发生2次自发性出血或28天内任何部位发生≥3次的自发性出血时，用剂量调整为45±5 IU/kg。给药频次：一周三次或每

隔天一次。

81例受试者自发性年化出血率为0.80±1.70，创伤性年化出血率为1.23±3.00，总年化出血率为2.03±3.88，中位总年化出血率0 (范围0-19.22)。

55例受试者预防治疗首次用药的增量回收率为0.027 [IU/mL]/[IU/kg]。

81例受试者预防治疗期间，48例 (48/81；59.26%) 受试者未发生出血事件，33例 (33/81；40.74%) 受试者发生72次新发出血事件，56次 (56/72；77.78%) 的出血事件可通过1次或2次输注止血。在可评价的69次新发出血事件中，13次 (13/69；18.84%) 疗效评价为极好，45次 (45/69；65.22%) 疗效评价为良好。

儿童人群

本品预防治疗研究中，19例既往接受过重组人凝血因子VIII治疗的重度血友病A受试者 (年龄≥12岁，且<18岁) 接受本品预防治疗，预防治疗剂量及给药频率与成年患者相同。19例未成年受试者自发性年化出血率为0.88±1.98，创伤性年化出血率为0.67±1.58，总年化出血率为1.55±2.49，中位总年化出血率0 (范围0-2.15)。17例未成年受试者预防治疗首次用药的增量回收率为0.023[IU/mL]/[IU/kg]。

【药理毒理】

药理作用

本品能够暂时替代有效止血所需的凝血因子VIII。

血友病A患者的活化部分凝血活酶时间 (aPTT) 延长。测定aPTT是凝血因子VIII生物活性的一种常规体外检测方法。本品给药可使aPTT在有效给药期内恢复正常。

毒理研究

本品未进行遗传毒性、生殖毒性和动物致癌性试验。

【贮藏】

于2-8°C避光保存和运输，不得冷冻。

【包装】

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

每盒内含：

- 1瓶250IU重组人凝血因子VIII冻干粉
- 1支氯化钠注射液 (10mL:0.09g) (国药准字H20043271)
- 1支一次性使用无菌注射器 (国械注准20163140518)
- 1支一次性使用无菌注射针 (国械注准20163142048)
- 1支一次性使用配药注射针 (浙械注准20192140120)
- 1支一次性使用静脉输液针 (国械注准20193141574)

【有效期】

36个月。

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准YBS00562023。

【批准文号】

国药准字S20230044。

【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