

核准日期：

注射用舒索凝血素 α 说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名：注射用舒索凝血素 α

商品名：助因止；OBIZUR

英文名：Susoctocog Alfa for Injection

拼音名：Zhusheyong Shusuoningxuesu α

【成份】

活性成份：舒索凝血素 α ，为 B 结构域缺失的重组猪凝血因子 VIII。

分子式： $C_{7427}H_{11320}N_{2016}O_{2162}S_{56}$

分子量：约170 kDa

辅料：聚山梨酯80、氯化钠、氯化钙、蔗糖、三羟甲基氨基甲烷、三羟甲基氨基甲烷盐酸盐和枸橼酸钠。

稀释剂：灭菌注射用水

【性状】

冻干粉：本品为白色饼状物。按标识量加入本品所附稀释剂复溶后，应为澄明、无色溶液，基本无可见异物。

稀释剂：无色澄明的液体，无臭，基本上无可见异物。

【适应症】

本品适用于获得性血友病A成人患者按需治疗和出血事件的控制。

尚未确定本品在基线抗猪凝血因子VIII抑制物滴度大于20 Bethesda单位（BU）的患者中的安全性和疗效。

【规格】

500 U/瓶。

【用法用量】

本品复溶后仅供静脉注射用。

剂量

- 推荐在有出血性疾病治疗经验的医生监督下进行舒索凝血素 α 治疗。

本品治疗剂量、给药频率和治疗持续时间取决于出血事件的部位和严重程度、凝血因子VIII目标水平和患者的临床情况。在重大手术或发生危及生命的出血事件时，应对本替代疗法采取严密监测。

- 本品每个小瓶上均标明了重组猪凝血因子VIII 的效价。
- 患者的药代动力学（例如半衰期和体内回收率）和临床反应可能有所不同。根据凝血因子VIII的回收水平和个体临床反应确定输注的剂量和频率。
- 起始给药剂量低于推荐的200 U/kg会导致缺乏疗效。

本品用于按需治疗并控制出血事件的给药指导参见表1。将凝血因子VIII的活性维持在目标范围内。凝血因子VIII的血浆水平不应超过正常值的200%或200 U/dL。

表1 按需治疗并控制出血事件的给药

出血类型	所需凝血因子VIII水平 (U/dL或正常值的百分比)	起始剂量 (U/kg)	再后续给药 剂量	再后续给药的 频率和持续时间
轻度和中度 浅表肌肉出血/不伴有神经血管受损和关节出血	50至100	200	滴定后续剂量，以维持建议的凝血因子VIII谷水平和个体临床反应	每4至12小时给药一次，可根据临床反应和测定的凝血因子VIII水平调整给药频率
重度 中度至重度肌内、腹膜后、胃肠道、颅内出血	100至200（治疗急性出血） 50至100（如需要，急性出血控制后）			

复溶

- 复溶过程中采用无菌操作。
- 如果患者每次注射需要1小瓶以上的本品，则请根据以下说明对每个药瓶进行复溶：

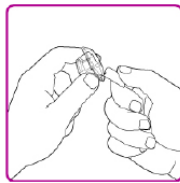
- 1.将本品药瓶和预充稀释剂注射器置于室温。
- 2.取下本品药瓶上的塑料盖（图A）。

图 A



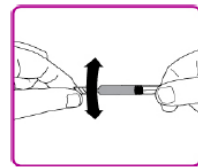
3. 使用酒精棉签（未提供）擦拭橡胶塞，并在使用前使其保持干燥。
4. 取下药瓶适配器包装的盖子（图B）。请勿触摸药瓶适配器中心的鲁尔锁（尖端）。请勿将药瓶适配器从塑料包装内取出。

图 B



5. 将药瓶适配器包装放在干净的表面上，鲁尔锁向上。
6. 取下预充注射器的防撬盖（图C）。

图 C



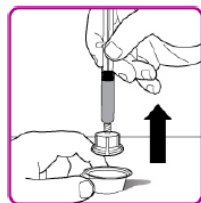
7. 在牢牢固定住药瓶适配器包装的同时，将预充式注射器尖端向下推到药瓶适配器中心的鲁尔锁上，将预充注射器连接到药瓶适配器上，然后顺时针旋转直到固定注射器。请勿过度拧紧（图D）。

图 D



8. 将药瓶适配器从塑料包装内取出（图E）。

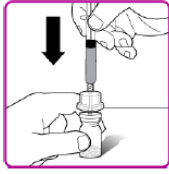
图 E



9. 将本品药瓶放在干净、平坦、坚硬的表面上。将药瓶适配器置于本品药瓶上，用力将药瓶适配器的过滤器尖头穿过本品药瓶橡胶圈的中心，直至将透明的塑料

盖卡在药瓶上（图F）。

图 F



10. 向下推柱塞，将注射器中的所有稀释剂缓慢注入本品药瓶中。

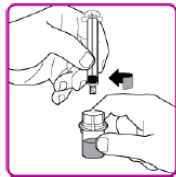
11. 轻轻旋转（以圆周运动）本品药瓶，无需取下注射器，直至所有粉剂完全溶解（图G）。给药前，应目视检查复溶溶液中是否存在任何不溶性微粒。如果观察到不溶性微粒或变色情况，则请勿使用。

图 G



12. 一只手握住药瓶和药瓶适配器，另一只手紧握预充注射器针筒，以逆时针方向从药瓶适配器上旋开注射器（图H）。

图 H



13. 室温下储存时，本品复溶后须在3小时内使用。

给药

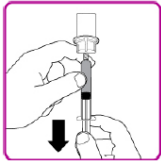
复溶后仅供静脉注射用

- 给药前，检查本品复溶溶液是否存在不溶性微粒和变色情况。溶液应澄清无色。如果观察到不溶性微粒或变色情况，请勿给药。
- 请勿将本品与其他输液用药品放在同一个针筒或容器中给药。

1. 复溶所有药瓶后，将大号注射器尖端轻轻向下推到药瓶适配器中心的鲁尔锁上，将大号注射器连接到药瓶适配器上，然后顺时针旋转直到固定注射器。

2. 倒转药瓶；将注射器中的空气注入药瓶中，然后将本品的复溶溶液抽入至注射器中（图I）。

图 1



3.逆时针旋开药瓶适配器上的大号注射器，对本品所有复溶药瓶重复此过程，直至达到给药总体积。

4.本品复溶溶液静脉给药速度为每分钟1-2 mL。

【不良反应】

临床试验中，在超过5%的受试者中观察到的常见不良反应是猪凝血因子VIII抑制物的产生。

临床试验经验

因为临床试验开展时的条件各不相同，因此一种药物临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验中观察到的不良反应率相比较，也可能不能反映临床实践中观察到的不良反应率。

在一项多中心、前瞻性、开放标签临床试验中，评估了本品对获得性血友病A成人患者的安全性和疗效。29名成人受试者入组了本研究，接受了至少一次剂量的本品，并可评估安全性。在这29名成人受试者（18名高加索人、6名非裔美国人和5名亚洲人）中，有10名受试者年龄在42岁至65岁之间，有19名受试者年龄在65岁或以上。10名（34%）受试者为女性。

免疫原性：抗药抗体相关不良反应通过经Nijmegen改良的Bethesda抑制物测定法监测所有受试者针对本品的抑制性抗体（即抑制物）的产生。如果受试者的滴度 ≥ 0.6 BU/mL，则认为其已产生本品抑制物。

在29名接受本品治疗的受试者中，19名受试者的基线抗猪凝血因子VIII抗体呈阴性。这19名受试者中有5名（26%）在暴露于本品之后产生了抗猪凝血因子VIII抗体。9名受试者发生严重药物不良反应。2名受试者（6.9%）出现抗猪凝血因子VIII抑制物（ ≥ 0.6 BU/ml）。7名受试者（24.1%）发生回忆应答（anamnestic reaction），即人凝血因子VIII和/或重组凝血因子VIII（猪序列）抑制物升高 ≥ 10 BU/ml。在10例存在基线抗猪凝血因子抗体的患者中，9例患者接受本品首次给药后24小时治疗有效（10例患者中1例部分有效）；所有5例治疗后新发抗猪凝血因子VIII抗体的患者接受本品治疗均有效。

研究还通过经验证的ELISA（酶联免疫吸附试验）监测了所有受试者对幼仓鼠肾脏（BHK）蛋白的结合抗体的产生情况。无患者产生新发BHK抗体。

抗体形成的检出高度取决于分析方法的敏感性和特异性。此外，试验中观察

到抗体(包括中和抗体)阳性的发生率可能会受多种因素的影响,包括试验方法、样本处理、样本采集时间、伴随用药和基础疾病。由此,将本品抗体的发生率与其他产品抗体相比较可能具有误导性。

【禁忌】

对本品或其成份(包括痕量仓鼠蛋白)有危及生命的超敏反应的患者禁用。

体内存在抑制物的先天性血友病 A (CHAWI) 患者禁用,原因是这类患者对人凝血因子 VIII (hFVIII) 和猪凝血因子 VIII (pFVIII) 产生回忆应答的发生率较高(参见【注意事项】)。

【注意事项】

超敏反应

使用本品可能会发生超敏反应。本品含有痕量仓鼠蛋白。可能进展为速发严重过敏反应的早期过敏反应体征,包括血管性水肿、胸闷、呼吸困难、低血压、哮鸣、荨麻疹和瘙痒。如果发生过敏或速发型过敏反应,则立即停止给药并启动适当治疗。

抑制物的产生

在接受本品治疗的患者中,已观察到本品抑制物的产生。缺乏疗效可能是由本品的抑制物所致。

在接受本品治疗的患者中,也报告了回忆应答,即人凝血因子VIII和/或重组凝血因子VIII(猪序列)抑制物升高。这些回忆应答事件也可能导致疗效缺乏。

在启用本品治疗之前,应考虑评估患者是否已产生抗重组猪凝血因子VIII(抗rpFVIII)抗体。在启用本品治疗后,如检测发现抗rpFVIII抗体结果呈阳性时,可通过检测患者的凝血因子VIII活性和回收率来决定是否应继续使用本品进行治疗。

采用适当的方法监测患者本品抗体的产生。如在本品给药后血浆凝血因子VIII水平未按预期升高,或无法控制出血,则需怀疑存在抗猪凝血因子VIII抗体。

如果怀疑患者产生此类抑制物且缺乏疗效,则考虑停用本品并开始其他治疗,如旁路制剂。

伴有抑制物的先天性血友病A

伴有抑制物的先天性血友病 A患者禁用本品(参见【禁忌】)。一项在伴有抑制物的先天性血友病A患者的临床试验中,在8名安全性分析可评价的成年患者中,其中5名产生了回忆应答。

共有5名(62.5%)接受大手术的受试者报告了回忆应答,即人凝血因子 VIII 抑制物和/或重组猪凝血因子VIII抑制物升高 ≥ 10 BU。3名(37.5%)受试者对

hFVIII和pFVIII有回忆应答，2名（25.0%）受试者对 hFVIII 有回忆应答。报告的hFVIII抑制物水平最高增幅为从基线时的15.4 BU增加至1039.6 BU， pFVIII抑制物水平最高增幅从基线时的2.6 BU增加至335.8 BU。抑制物可能导致缺乏疗效。

监测实验室检查

- 进行一步凝血法检测，确认达到并维持适当的凝血因子VIII水平。
首次给药后30分钟和3小时监测凝血因子VIII活性。
再次给药后30分钟监测凝血因子VIII活性。
- 监测本品抑制物的产生情况。如果血浆凝血因子VIII活性未达到预期的水平，或使用预期剂量的本品未能控制出血，则使用重组猪凝血因子VIII作为重组猪凝血因子VIII抗体的底物进行Nijmegen Bethesda抑制物检测。使用Bethesda单位（BU）报告抑制物水平。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无妊娠女性使用本品报告药物相关风险的数据。尚未在妊娠女性中进行充分且严格对照的研究。尚未针对本品开展动物生殖研究。尚不明确妊娠女性接受本品是否会对胎儿造成伤害或是否会影响生育能力。

在美国普通人群中，在经临床确认的妊娠期女性中，重大出生缺陷和流产的背景风险估计值分别为2~4%和15~20%。

哺乳

尚无关于本品通过人乳汁分泌、对哺乳婴儿的影响或对产奶量影响的信息。

应该同时考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，和母亲对本品的临床需求，以及本品或母亲基础状况对哺乳婴儿的任何潜在不良影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在试验中的29名受试者中，平均年龄为70岁。19名受试者的年龄≥65岁。临床试验表明，本品在成人人群中安全有效。尽管未观察到老年人和成人对本品反应的差异，但鉴于两组受试者人数较少，这些结果尚不确定。

【药物相互作用】

尚未报告本品与其他药品间存在任何相互作用。

【药物过量】

临床试验中未曾报告高于推荐剂量用药的事件，尚无明确的药物过量处理建议。

【临床药理】

药代动力学

尚未对确诊为 AHA 的患者进行正式的本品药代动力学研究。接受本品治疗的患者的药代动力学数据不足。

【临床试验】

在一项前瞻性、开放标签试验（N=29）中，研究本品治疗获得性血友病A受试者的严重出血事件的疗效。本试验在18名高加索人、6名非裔美国人和5名亚洲人受试者中进行，这些受试者被诊断为获得性血友病A（AHA），并发生了需要住院治疗的严重出血事件。

排除既往有除AHA以外的出血性疾病史、抗猪凝血因子VIII抗体滴度>20 BU，或者判定出血事件可能自行消退的受试者。1名受试者在进入研究时被视为可评价；但是，后来确定该受试者未患AHA，剩余28名受试者的疗效可评价。

本品的起始剂量为200 U/kg，用于治疗危及生命或危及肢体的初始严重出血事件。患者接受本品治疗直至出血消退，或者由医生根据临床评估决定是否继续给药。

这些出血事件包括19次肌肉或关节出血事件、4次术后出血事件、2次颅内出血事件、2次手术出血事件、1次腹膜后出血事件和1次眼窝出血事件。在开始本品治疗后的指定时间点，研究中心研究者使用预先确定的评级量表评估止血反应，该评级量表基于主观临床评估和接受治疗后所达到的客观凝血因子VIII活性水平进行评价。评估结果有效或部分有效即被视为阳性反应（定义参见表2）。

表2 本品治疗反应评估表

疗效评估	控制出血	临床评估	凝血因子VIII活性	反应
有效	出血停止	临床控制	≥ 50%	阳性
部分有效	出血减少	临床稳定或改善；或其他出血原因	≥ 20%	阳性
疗效不佳	出血轻微减少或无改变	临床不稳定	< 50%	阴性
无效	出血加剧	临床恶化	< 20%	阴性

在疗效可评价的28名受试者中，所有受试者在给药后初始24小时对出血事件的治疗均呈阳性反应。给药8小时和16小时观察到受试者阳性反应的比例分别为95%（19/20）和100%（18/18）。

除了治疗反应外，研究者还可根据其是否可中断或降低本品给药剂量和/或给药频率来确定整体治疗是否成功。共有24/28（86%）名受试者成功治疗了初始出血事件。在以本品作为一线治疗药物（一线治疗定义为，出血事件发生后，在接受本品首次给药之前未使用其他抗出血药）的受试者中，有16/17（94%）名受试者报告了最终治疗成功。报告称有11名受试者在首次接受本品治疗之前已使用了止血药（例如rFVIIa、活化凝血酶原复合物、氨甲环酸）。在这11名受试者中，有8名最终治疗成功（73%）。

在符合条件的出血事件得到控制的25例受试者中，成功治疗原发性出血事件的每次输注的中位剂量为133 U/kg，中位总剂量为1523 U/kg。在最初的24小时内，临床试验中使用的输注中位次数为3（中位剂量为200 U/kg）。如果治疗所需时间超过24小时，则可通过输注中位次数10.5（中位剂量为100 U/kg）、中位天数6天来控制出血事件。

【药理毒理】

药理作用

本品可暂时代替获得性血友病A患者体内被抑制而有效止血所需的内源性凝血因子VIII。

获得性血友病A（AHA）患者具有正常的因子VIII基因，但产生对自身因子VIII的自身抗体（即抑制物），这些自身抗体可中和循环中的人因子VIII，从而导致因子VIII功能缺陷。测定活化部分凝血活酶时间（aPTT）是因子VIII生物活性的一种常规体外检测方法，AHA患者的aPTT延长。在本品治疗过程中，应使aPTT正常化，但是不应将aPTT正常化作为衡量疗效的标准。

毒理研究

本品未进行遗传毒性、生殖毒性和致癌性试验。

【贮藏】

- 2°C~8°C下储存和运输。不得冷冻。
- 药瓶应在原包装中避光保存。
- 本品复溶后应在3小时内使用，复溶后未在3小时内使用的复溶溶液须丢弃。

【包装】

本品的内包装材料为中硼硅玻璃管制注射剂瓶和覆聚乙烯-四氟乙烯膜丁基橡胶塞。

本品的包装规格含1瓶/盒、5瓶/盒和10瓶/盒。

每盒都包含与包装规格对应数量的下列组分：

- 单次给药的药瓶
- 预充1 mL灭菌注射用水的注射器

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20240001

【批准文号】

国药准字SJ20240009

【上市许可持有人】

名称：Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc

注册地址：95 Hayden Avenue, Lexington, MA 02421, US

【生产企业】

企业名称：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

生产地址：Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, 88085, Germany

【包装厂】

名称：Takeda Manufacturing Austria AG

包装地址：Lange Allee 24, Wien, 1221, Austria

【境内联系人】

名称：武田（中国）国际贸易有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路555号/东育路588号第36层

邮政编码：200126

电话：400-069-0980

传真：021-68279998

网址：www.takeda.com.cn