

核准日期：2024年7月30日

注射用伏尼凝血素 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：注射用伏尼凝血素 α
商品名：维因止；VONVENDI
英文名：Vonicog alfa for injection
汉语拼音：Zhusheyong Funi Ningxuesu Alfa
其他名称：重组血管性血友病因子

【成份】

活性成分：伏尼凝血素 α

注射用伏尼凝血素 α 是一种在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中表达的纯化重组血管性血友病因子(rVWF)。本品的生产和配制在细胞培养、纯化或制剂调配过程中未添加任何人源或动物来源的外源性原材料。除 rVWF 外，在成品中存在的蛋白包括痕量的小鼠免疫球蛋白 (IgG，来自免疫亲和纯化)、宿主细胞 (即 CHO) 蛋白、rFurin (用于进一步加工 rVWF) 和重组因子 VIII (rFVIII)。本品是一种 rVWF，除在血浆中发现的所有多聚体外，还含有超大多聚体，因为在生产工艺中没有暴露于 ADAMTS13 蛋白酶而未被水解。

冻干粉辅料：枸橼酸钠二水合物、甘氨酸、甘露醇、海藻糖二水合物、聚山梨酯 80。

稀释剂：灭菌注射用水

【性状】

冻干粉：白色至类白色粉末。

稀释剂：灭菌注射用水为无色澄明液体。

按标示量加入本品所附的灭菌注射用水复溶后，溶液应为无色澄明、无可见异物。

【适应症】

本品适用于诊断为血管性血友病 (VWD) 的成人患者 (年龄为 18 岁及以上)：

- 按需治疗和出血事件的控制；
- 围手术期出血管理。

【规格】

650 IU/瓶；1300 IU/瓶

根据世界卫生组织 (WHO) 关于 VWF 浓缩物的现行标准，本品每瓶瓶签标有用国际单位 (IU) 表示的 VWF:RC₀ 单位数。

【用法用量】

推荐剂量

本品仅在复溶后用于静脉给药。

- 本品每瓶瓶签标有采用瑞斯托霉素辅因子测定法（VWF:RCo）测定的 rVWF 活性，用国际单位（IU）表示。
- 给药剂量和频率需根据临床判断并基于受试者体重、出血事件类型和严重程度/手术干预以及适当的临床和实验室指标监测个体化制定。
- 对于出现出血的患者，只有凝血因子 VIII 活性（FVIII:C）达到 40 IU/分升（dL）（即，正常活性的 40%），才能确保止血。如果患者的基线血浆 FVIII:C 水平低于 40%或不详，则应在首次输注本品给药时给予已上市的重组凝血因子 VIII（rFVIII）（不含血管性血友病因子），以达到 FVIII:C 的血浆止血水平。但是，如果没有必要立即升高 FVIII:C 水平，或者如果基线 FVIII:C 水平足以确保止血，可以在不给予重组凝血因子 VIII 的情况下给予本品。
- 在大多数患者中，预计单次输注本品可使内源性 FVIII:C 活性在 6 小时内升高至 40%以上，这取决于患者基线 FVIII:C 水平。
- 如果需要重复输注，应监测凝血因子 VIII 水平，确定后续输注是否需要给予 rFVIII。

按需治疗和出血事件的控制

给予初始剂量 40 至 80 IU/kg 体重（BW）。治疗轻微出血和大出血的给药指导参见表 1。

考虑患者出血严重程度、部位和病史，根据临床判断在指定范围内给予本品。根据出血事件的程度和部位调整剂量。根据临床需要给予后续剂量。监测适当的临床和实验室指标（参见注意事项）。

表 1. 治疗轻微出血和大出血的给药指导

出血事件	初始剂量 ^a	后续剂量（根据临床需要）
轻微出血（例如，容易管理的鼻衄、口腔出血、月经量过多）	40 至 50 IU/kg	40 至 50 IU/kg，每 8 至 24 小时给药一次
大出血 ^b （例如，重度或难治性鼻衄、月经量过多、胃肠道出血、中枢神经系统创伤、关节积血或创伤性出血）	50 至 80 IU/kg	40 至 60 IU/kg，每 8 至 24 小时一次，持续约 2 至 3 天

^a 如果给予重组凝血因子 VIII，请参见注射用重组人凝血因子 VIII 药品说明书了解复溶和给药说明。

^b 如果需要输注红细胞或存在潜在指征，或者如果出血发生在重要的解剖部位（例如颅内或胃肠道出血），则认为是大出血。

给予本品初始剂量后应使血管性血友病因子（VWF）水平高于 60%（基于 VWF:RCo 大于 60 IU/dL），rFVIII 输注后应使凝血因子 VIII 水平高于 40%（FVIII:C 大于 40 IU/dL）。在发生大出血事件时，根据需要，维持 VWF:RCo 谷水平大于 50%。

如果 FVIII:C 水平 <40% 或不详，则同时给予本品与 rFVIII 以控制出血。重组凝血因子 VIII 剂量应根据患者基线血浆 FVIII:C 水平与所需 FVIII:C 峰值水平之间的差值计算，基于大约 2（IU/dL）/（IU/kg）的平均回收率，以达到适当的血浆 FVIII:C 水平。完成本品完整剂量输注后 10 分钟内给予 rFVIII。

给药剂量计算

本品剂量[IU]= 剂量[IU/kg] × 体重[kg]

在大出血事件中当基线凝血因子 VIII 水平不详时，应给予 rFVIII 以达到目标峰值水平 FVIII:C 80 至 100 IU/dL，基于近似平均回收率 $2 \text{ (IU/dL)} / \text{(IU/kg)}$ 计算 FVIII 给药剂量。关于基于体重的重组凝血因子 VIII 剂量的计算，请参阅对应产品标签。

如果未达到预期的血浆 VWF 活性水平，或给予适当的剂量未能控制出血事件，则应测定是否存在 VWF 或凝血因子 VIII 抑制物。（参见注意事项）

围手术期出血管理

择期外科手术

术前 12 至 24 小时可给予本品，使内源性凝血因子 VIII 水平在给予负荷剂量（术前 1 小时剂量）rVWF（给予或未给予 rFVIII）前升高至至少 30 IU/dL（小手术）或 60 IU/dL（大手术）。

在确定术前 12 至 24 小时是否需要给予术前剂量前，应确保获得基线 FVIII:C 水平。还应在开始手术操作前 3 小时内评估 FVIII:C 水平。如果该水平不低于推荐的最低目标水平（小手术为 30 IU/dL，大手术为 60 IU/dL），则在手术前 1 小时内单独给予本品（无需给予凝血因子 VIII）。如果 FVIII:C 水平低于推荐的最低目标水平，给予完整剂量的本品后 10 分钟内给予重组凝血因子 VIII，以升高 VWF:RCo 和 FVIII:C 水平。

用于围手术期出血管理的推荐的 VWF:RCo 和 FVIII:C 目标血浆峰值水平和给药指导参见表 2。

在给予本品术前剂量（术前 12 至 24 小时）之前 3 小时内评估基线 VWF:RCo 水平。如果术前 12 至 24 小时未给予术前剂量，则在手术前评估基线 VWF:RCo 水平。

在可能的情况下，术前测量本品的增量回收率（IR）。在计算 IR 前应完成以下步骤：首先测量基线血浆 VWF:RCo 水平；然后输注剂量为 50 IU/kg 的本品；在输注本品 30 分钟后测量 VWF:RCo。之后，使用以下公式计算 IR：

$$IR = [30 \text{ 分钟时血浆 VWF:RCo (IU/dL)} - \text{基线血浆 VWF:RCo 水平 (IU/dL)}] / \text{剂量 (IU/kg)}$$

急诊手术

对于需要急诊手术的受试者，术前 12 至 24 小时给予术前剂量可能并不可行。如果可能，应在开始手术前 3 小时内评估基线 VWF:RCo 和 FVIII:C 水平。负荷剂量（术前 1 小时剂量）的计算为血浆 VWF:RCo 目标峰值水平和基线水平的差值除以 IR。如果 IR 不可用，则假定每 IU/kg 的 IR 为 2.0 IU/dL。

如果无法获得基线 VWF:RCo 和 FVIII:C 水平，作为一般指导，应给予本品负荷剂量（术前 1 小时剂量）为 40 至 60 IU/kg VWF:RCo。此外，如果接受小手术的患者凝血因子 VIII 血浆水平已经（或很可能）低于 40 至 50 IU/dL，或接受大手术的患者低于 80 至 100 IU/dL，可以序贯输注重组凝血因子 VIII，剂量为 30 至 45 IU/kg，最好在本品输注后 10 分钟内输注。

用于围手术期出血管理的推荐的 VWF:RCo 和 FVIII:C 目标血浆峰值水平和给药指导参见表 2。

表 2. 用于围手术期出血管理的推荐的 VWF:RCo 和 FVIII:C 目标血浆峰值水平

手术类型	VWF:RCo 目标血浆峰值水平	FVIII:C 目标血浆峰值水平 ^a	rVWF 剂量的计算（将在术前 1 小时内给药）（所需 IU VWF:RCo）
小手术	50 至 60 IU/dL	40 至 50 IU/dL	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)}/\text{IR}^c$
大手术	100 IU/dL	80 至 100 IU/dL	$\Delta^b \text{VWF:RCo} \times \text{BW (kg)}/\text{IR}^c$

^a 可能需要额外的重组凝血因子 VIII 以达到推荐的 FVIII:C 目标血浆峰值水平。应基于 IR 进行给药指导。如果 IR 不可用，则假定每 IU/kg 的 IR 为 2.0 IU/dL。

凝血因子 VIII 剂量的计算：目标 FVIII:C - 基线 FVIII:C/IR

^b $\Delta = \text{VWF:RCo 目标血浆峰值} - * \text{基线血浆 VWF:RCo}$

^c IR = 受试者中测得的增量回收率。如果 IR 不可用，则假定每 IU/kg 的 IR 为 2.0 IU/dL。

* 基线血浆 VWF:RCo 是指在给予本品术前剂量（术前 12 至 24 小时）之前 3 小时内评估的 VWF:RCo 活性水平。如果术前 12 至 24 小时未给药，建议使用术前 VWF:RCo 水平。

在未获得基线 FVIII:C、VWF:RCo 和增量回收率的情况下，推荐使用基于体重的给药方案，如下表 3 所示。

表 3. 用于围手术期出血管理的基于体重（BW）的推荐剂量

手术类型	VWF:RCo (IU VWF:RCo/kg BW)	VWF:RCo 目标血浆峰值水平	FVIII:C (IU FVIII:C/kg BW)	FVIII:C 目标血浆峰值水平
小手术	25 至 30 IU/kg	50 至 60 IU/dL	20 至 25 IU/kg	40 至 50 IU/dL
大手术	50 ± 10 IU/kg	100 IU/dL	40 至 50 IU/kg	80 至 100 IU/dL

从术后 12 至 24 小时开始监测 VWF:RCo 和 FVIII:C 血浆水平，并在围手术期至少每 24 小时监测一次，调整本品或 rFVIII 的剂量水平。应监测 VWF:RCo 和 FVIII:C 的血浆水平，并根据药代动力学（PK）结果以及止血强度和持续时间，制定个体化的术中和术后维持方案。本品给药频率范围为每日两次至每 48 小时一次。

术后后续维持剂量的推荐 VWF:RCo 和 FVIII:C 目标血浆谷水平和最短治疗持续时间参见表 4。

表 4. 后续维持剂量的推荐 VWF:RCo 和 FVIII:C 目标血浆谷水平和最短治疗持续时间

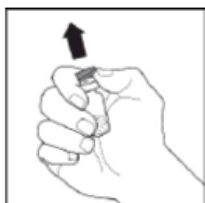
手术类型	VWF:RCo 目标血浆谷水平		FVIII:C 目标血浆谷水平		最短治疗持续时间	给药频率
	直至术后 72 小时	术后 72 小时之后	直至术后 72 小时	术后 72 小时之后		
小手术	≥30 IU/dL	-	> 30 IU/dL	-	48 小时	每 12 至 24 小时一次至隔日一次
大手术	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	> 50 IU/dL	> 30 IU/dL	72 小时	

配制和复溶

- 使本品和灭菌注射用水（稀释剂）达到室温。
- 如果患者每次需要注射多瓶本品，请按照以下说明复溶每瓶药物。
- 复溶小瓶中可能残留一些片状物或微粒。药瓶适配器中的过滤器将除去外来的片状物或微粒，注射器中所得溶液应澄清无色。如果从小瓶过滤到注射器中后溶液混浊或含有片状物或微粒，请勿使用注射器中的溶液。

复溶

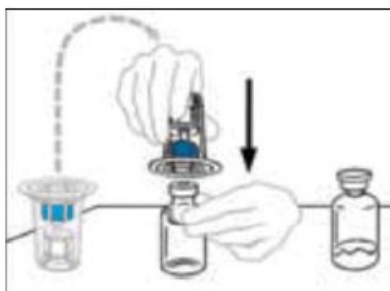
1. 取下本品和注射用水小瓶的塑料盖。



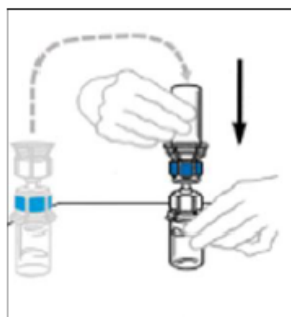
2. 用无菌酒精拭子清洁橡胶塞。



3. 揭开药瓶适配器的盖子。为了保持无菌，将药瓶适配器留在透明的塑料包装中。
4. 将稀释剂瓶稳固地固定在水平面上，将带有塑料包装的药瓶适配器倒置在稀释剂瓶上。稳固地向下推动药瓶适配器蓝色塑料插管，使其穿过橡胶塞。小心取出塑料包装，保持药瓶适配器与稀释剂瓶稳固连接。



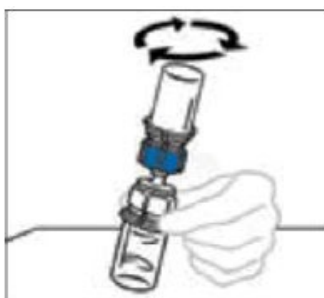
- 握住本品小瓶，使其稳固地固定在水平面上，迅速倒置连接药瓶适配器的稀释剂瓶，稳固地向下推动药瓶适配器的透明塑料插管端，使其穿过药品小瓶的瓶塞。稀释剂将在真空中吸入药品小瓶中。



- 确认稀释剂转移完成。如果真空度丧失，请勿使用。
- 在两个小瓶仍保持连接的状态下，轻轻摇晃小瓶，或将复溶产品静置5分钟，然后轻轻摇晃，以确保粉末完全溶解。

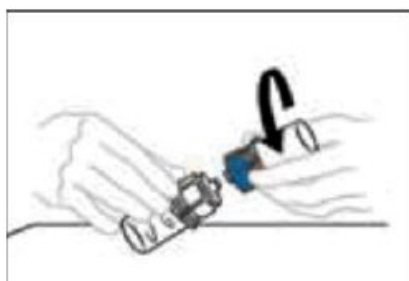
请勿振摇。振摇会对产品的完整性产生不良影响。

注：复溶小瓶中可能残留一些片状物或微粒。药瓶适配器中的过滤器将除去外来的片状物或微粒，注射器中所得溶液应澄清无色。如果从小瓶过滤到注射器中后溶液混浊或含有片状物或微粒，请勿使用注射器中的溶液。



- 待内容物完全溶解后，用力握住药瓶适配器的透明部分和蓝色部分。将药瓶适配器旋开，使其分成两部分，丢弃空的稀释剂瓶和药瓶适配器蓝色部分。注：药瓶适配器仅供一次性使用，与一瓶本品和稀释剂同时使用。如果给药时需要使用多瓶本品，则分别复溶每瓶药物。

复溶后请勿冷藏。



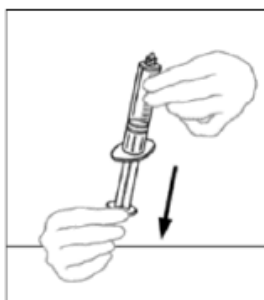
给药

仅用于静脉给药。

- 复溶后立即给予本品。如果未立即给药，在不超过 25°C（77°F）的室温下最长可保存 3 小时。3 小时后丢弃。
- 可将不超过两瓶本品合并至一个注射器中。将多个小瓶合并至一个注射器中，形成丝状物，应丢弃注射器中的溶液。如果患者需要使用多瓶本品，为降低污染风险，保持注射器与瓶连接或用无菌盖覆盖注射器，直至输注。
- 本品应与塑料注射器一起使用，因为本品中的蛋白质容易粘附在玻璃注射器表面。
- 请勿将本品与其他药品混合。

给药

1. 将空气吸入空的一次性无菌塑料注射器中。空气的量应等于从小瓶中抽取的复溶本品的量。



2. 将本品小瓶（含溶解的产品）放在平坦的工作台上，通过顺时针连接和转动注射器，将注射器与透明塑料接头相连接（图A）。用一只手握住小瓶，另一只手将注射器中的所有空气推入小瓶中（图B）。如果未将所有空气推入小瓶中，则不能将所需量的产品吸入注射器中。

图 A

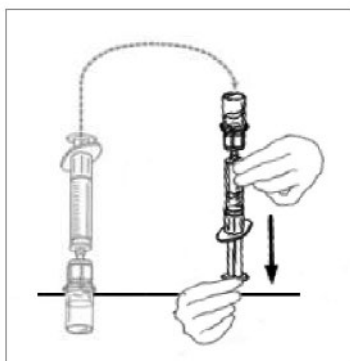


图 B



3. 翻转连接的注射器和本品小瓶，使小瓶位于顶部。确保注射器活塞处于挤压状态。缓慢拉回活塞，将本品吸入注射器中。请勿在注射器和小瓶之间推拉溶液。

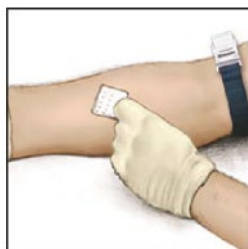
此操作可能会损害产品的完整性。



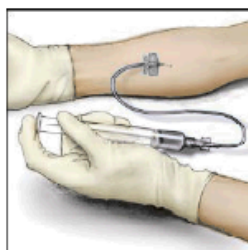
4. 给药前，在过滤/抽取至注射器后，检查本品是否存在变色和是否存在微粒。溶液应澄清或略带乳光。如果观察到不溶性微粒、变色或混浊，请勿给药，并通知企业（参见境内联系人）。
5. 准备输注时，牢固固定注射器针筒（保持注射器柱塞朝下），并将药瓶适配器与注射器分离。丢弃药瓶适配器（透明塑料部分）和本品空瓶。如果患者需要使用多瓶本品，可将不超过两瓶内容物抽入一次性注射器中。当将空气推入第二瓶本品合并至注射器中时，将连接的注射器置于小瓶顶部。



6. 用无菌酒精拭子清洁预期注射部位。



7. 将合适的输液针头连接到注射器上。按照能够确保患者舒适度的速度进行静脉输注，**最大速度为 4 mL/分钟**。



8. 如果发生心动过速，必须减慢注射速度或中断给药。

9. 根据当地要求处置任何未使用的产品或废料。

【不良反应】

表 5 中列出的药物不良反应 (ADR) 来自一项在重度 VWD 患者中评价 PK、安全性和耐受性的前瞻性、多中心、对照、随机 I 期剂量递增研究 (070701)、一项在重度 VWD 患者中评估出血事件治疗的 PK、安全性和疗效的前瞻性、多中心、部分随机 III 期关键性研究 (071001)、一项 III 期手术研究 (071101) 和一项在诊断为重度 VWD 的成人受试者 (≥18 岁) 中评价预防性治疗的疗效、安全性、PK 和药效学 (PD) 的前瞻性、III 期、开放性、国际多中心研究 (071301)。

表 5 中列出的 ADR 术语经公司评估与研究药物有合理的因果关系。请注意，列出的频率是使用所有不良事件计算的，包括相关和不相关的不良事件。

根据国际医学科学组织理事会 (CIOMS) 推荐，使用以下术语对药物不良反应 (ADR) 的发生频率进行分类：十分常见 (≥1/10)；常见 (≥1/100 至 <1/10)；偶见 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕见 (≥1/10,000 至 <1/1,000)；十分罕见 (<1/10,000)。在每个系统器官分类 (SOC) 中，ADR 频率按降序排列。

表 5： 临床试验药物不良反应 (ADR)^a

系统器官分类 (SOC) ^b	首选术语 (PT) (MedDRA 24.1 版)	接受试者列出的频率类别	接受试者列出的数量和频率 ^c (N=100) n(%)	按输注列出的数量和频率 ^d (N=2363) n(%)
各类神经系统疾病	头痛	十分常见	12 (12.00)	18 (0.762)
	头晕	常见	3 (3.00)	3 (0.127)
	眩晕	常见	2 (2.00)	3 (0.127)
	震颤	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
	味觉异常	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
心脏器官疾病	心动过速	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
血管与淋巴管类疾病	深静脉血栓形成	常见	1 (1.00)	2 (0.085)
	高血压	常见	1 (1.00)	2 (0.085)
	潮热	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
胃肠系统疾病	呕吐	常见	3 (3.00)	4 (0.169)
	恶心	常见	3 (3.00)	3 (0.127)
皮肤及皮下组织类疾病	全身性瘙痒	常见	2 (2.00)	2 (0.085)
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
	输液部位感觉异常	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
各类检查	心电图 T 波倒置	常见	1 (1.00)	1 (0.042)
	心率升高	常见	1 (1.00)	1 (0.042)

^a在研究 070701 和 071001 中，2 例受试者接受了 rVWF 治疗；在研究 071001 和 071101 中，1 例受试者接受了 rVWF 治疗；在研究 071101 和 071301 中，2 例受试者接受了 rVWF 治疗；在研究 071001 和 071301 中，1 例受试者接受了 rVWF 治疗。

^bSOC 按 MedDRA 国际顺序列出。

^c接受试者列出的频率=发生 AE (相关和不相关) 的受试者总数除以受试者总数 (N) 并乘以 100。

^d按输注列出的频率=不良事件总数 (相关和不相关) 除以输注总数 (N) 并乘以 100。

在临床试验中接受本品治疗的 100 例 VWD 患者中有 1 例在全髋关节置换术后的围手术期出现近端深静脉血栓形成。

上市后经验

以下是已在上市后观察到但未包含在上文中的 ADR 列表（表 6）：

表 6：上市后经验中频率未知的药物不良反应 (ADR)

系统器官分类 (SOC) ^a	首选术语 (PT) MedDRA 22.0 版
免疫系统疾病	速发过敏反应
全身性疾病及给药部位各种反应	输液相关反应 ^b

^a SOC 按 MedDRA 国际顺序列出。

^b 输注相关反应可能包括心动过速、潮红、呼吸困难和视物模糊等症状。

免疫原性

通过监测抗 VWF 和 FVIII 的中和抗体以及抗 VWF、Furin、中国仓鼠卵巢 (CHO) 蛋白和小鼠免疫球蛋白 G (IgG) 的结合抗体的产生来评估本品的免疫原性。未观察到抗 VWF 或 FVIII 的中和抗体。在临床研究中接受本品治疗的 100 例受试者中，有 1 例围手术期接受本品治疗的受试者，在输注浓缩红细胞后出现了针对 VWF 治疗后发生的结合抗体，未见该受试者的不良事件或止血疗效不佳的报告。本品治疗后未观察到抗潜在杂质（如 rFurin、CHO 蛋白或小鼠 IgG）的结合抗体。

在本品的临床试验中未观察到抗 VWF 中和抗体。

抗体形成的检测高度依赖于测定的灵敏度和特异性。此外，测定中观察到的抗体（包括中和抗体）阳性率可能受多种因素影响，包括测定方法、样本处理、采样时间、合并用药和基础疾病。

【禁忌】

本品禁用于对本品或其组成成分会产生危及生命的超敏反应的患者。

【注意事项】

栓塞及血栓

使用本品可能出现血栓栓塞反应，包括弥散性血管内凝血 (DIC)、静脉血栓形成、肺栓塞、心肌梗死和卒中，尤其对于伴有已知血栓形成风险因素（包括 ADAMTS13 水平偏低）的患者（参见成份）。监测血栓形成的早期体征和症状，如疼痛、肿胀、皮肤颜色改变、呼吸困难、咳嗽、咯血和晕厥，并根据现行推荐和标准治疗采取血栓栓塞的预防措施。

在需要频繁给予本品联合 rFVIII 的患者中，由于凝血因子 VIII 血浆水平持续过量可增加血栓栓塞并发症的风险，因此需要监测血浆 FVIII:C 活性水平。

在临床试验中接受本品治疗的 100 例受试者中，1 例受试者在本品给药期间接受了全髋关节置换术，术后 3 天，作为高风险患者医院标准治疗的一部分，对该受试者进行了影像学检查，诊断出深静脉血栓形成。

超敏反应

使用本品曾发生超敏反应。这些反应包括过敏性休克、全身性荨麻疹、血管性水肿、胸闷、低血压、休克、困倦、恶心、呕吐、感觉异常、瘙痒、躁动、视物模糊、喘息和/或急性呼吸窘迫。如果发生重度过敏反应的体征和症状，应立即停用本品并提供适当的支持治疗。

本品含有微量的小鼠免疫球蛋白 G (Mu IgG) 和仓鼠蛋白 (小于或等于 2 ng/IU)。接受本品治疗的患者可能会对非人类哺乳动物蛋白出现超敏反应。

对于潜在的速发过敏反应，应提供适当的医疗和准备，以便立即使用。

中和抗体（抑制物）

使用本品可能出现 VWF 和/或凝血因子 VIII 的中和抗体（抑制物）。如果未达到 VWF 活性 (VWF:RCo) 的预期血浆水平，进行适当的检测以确定是否存在抗 VWF 或抗凝血因子 VIII 抑制物。考虑其他治疗选择，并将患者转诊至在 VWD 治疗方面富有经验的医生。

在伴有高滴度 VWF 或凝血因子 VIII 抑制物的患者中，本品治疗可能无效，输注此类蛋白可能导致重度超敏反应。由于抑制物抗体可能与速发过敏反应同时发生，因此应评价出现速发过敏反应的患者是否存在抑制物。

监测实验室检查结果

监测接受本品治疗的患者的血浆 VWF:RCo 水平和凝血因子 VIII 的活性，以免 VWF 和/或凝血因子 VIII 活性水平持续过高，这种情况下可能增加发生血栓事件的风险，尤其对于具有已知临床或实验室风险因素的患者。

如果怀疑出现 VWF 和/或凝血因子 VIII 抑制物，可进行监测。如果给予预期剂量的本品未能控制出血，进行适当的抑制物分析，确定是否存在 VWF 和/或凝血因子 VIII 抑制物。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

尚未在妊娠女性中对本品进行充分且良好对照的研究。尚未进行本品的动物发育和生殖毒性研究。尚不清楚给予妊娠女性本品是否会对胎儿造成伤害或是否会影响生育能力。

在适用人群中重大出生缺陷和流产的背景风险未知。

哺乳期用药

尚未获得本品是否进入人乳汁、对母乳喂养婴儿产生影响或对乳汁生成产生影响的相关信息。

应同时考虑母乳喂养带来的发育和健康获益，以及母亲对本品的临床需求和本品或母体基础病症对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

【儿童用药】

尚未确定 18 岁以下患者使用本品的安全性和有效性。

【老年用药】

本品临床试验未纳入足够数量的 65 岁及 65 岁以上受试者，无法确定这些受试者的反应是否与年轻受试者不同。

【药物相互作用】

尚未开展本品与其他药品的相互作用研究。

【药物过量】

临床试验中未曾报告药物过量的症状，尚无明确的药物过量处理建议。

【临床药理】

药效学

在三项 1-3 期临床研究中(研究 070701、071001 和 071101)研究了本品联合和不联合百因止（重组人凝血因子 VIII，一种抗血友病因子）单次 PK 给药后的药效学。在 PK 剂量输注后 24 小时观察到 FVIII:C 峰值，表明使用 rVWF 后内源性 FVIII 明显稳定。在研究 071001 中，在输注 rVWF (50 IU/kg)和百因止后，中位 FVIII:C 水平在 24 小时内增加到峰值水平 111.0 IU/dL;单独输注 rVWF 后，中位内源性 FVIII:C 水平在 24 小时达到峰值水平 86.0 IU/dL。在研究 071101 中，在输注 rVWF 50 IU/kg 24 小时后观察到 FVIII:C 的峰值水平为 100 IU/dL。

药代动力学

通过分析两项临床试验中单次给药后的 VWF:RCo、VWF:Ag 和 VWF:CB，评估了本品的 PK 特征。该评估在受试者非出血状态下进行。

下表 7 总结了输注 50 IU/kg (PK50) 或 80 IU/kg VWF:RCo (PK80) 本品后的 PK 参数。

表7： 单次输注VWF:RCo后的药代动力学评估

参数 (单位)	PK ₅₀ 本品联合百因止 ^a 平均值 (标准差) 最小值; 最大值	PK ₅₀ 本品 平均值 (标准差) 最小值; 最大值	PK ₈₀ 本品 平均值 (标准差) 最小值; 最大值
T _{1/2} (h)	19.3 (10.99) 10.8; 51.2	22.6 (5.34) 17.0; 37.2	19.1 (4.32) 11.8; 28.0
CL ([dL/kg]/h)	0.04 (0.028) 0.01; 0.16	0.02 (0.005) 0.02; 0.04	0.03 (0.009) 0.02; 0.05
IR ([IU/dL]/([IU/kg]))	1.7 (0.62) 1.0; 3.6	1.9 (0.41) 1.2; 2.7	2.0 (0.39) 1.4; 2.9
AUC _{0-inf} (IU*h/dL)	1541.4 (554.31) 173.8; 2862.0	2105.4 (427.51) 1334.0; 2813.3	2939.0 (732.72) 1507.8; 4121.1
AUC _{0-inf} /剂量 ([IU*h/dL]/[IU/kg])	33.4 (13.87) 6.4; 70.4	42.1 (8.31) 27.8; 54.8	36.8 (8.97) 18.8; 50.4

AUC_(0-inf)=从时间0至输注后无穷大时间的血浆浓度-时间曲线下面积；IR=增量回收率；CL=清除率；t_{1/2}=半衰期。

^a本研究使用本品（重组 VWF）和百因止（重组人凝血因子 VIII，一种抗血友病因子）进行。

遗传药理学

尚未进行遗传药理学/药物基因组学研究。由于VWF的清除主要是通过蛋白水解，因此研究药物代谢酶或转运蛋白的药物基因组学效应是非必要的，也无足够的遗传学/基因组学科学数据支持任何的遗传药理学/药物基因组学研究。

【临床试验】

按需治疗和出血事件控制

在一项多中心、开放性试验中评估了本品在诊断为血管性血友病的成人患者（18 岁及以上）中的止血疗效，研究了联合或不联合 rFVIII 的不同给药策略按需治疗和出血事件的控制。在本试验中，所有需要 rFVIII 的受试者均接受百因止。

最初以 1.3:1 的比例分别输注本品和百因止（即，本品比百因止多 30%）治疗出血事件，随后根据 FVIII:C 水平输注本品，联合或不联合百因止。给予百因止的情况下，本品的初始剂量旨在达到 VWF:RCo 大于 60 IU/dL（60%）和 FVIII:C 大于 40 IU/dL（40%）的目标血浆水平。

暴露于本品的 37 例受试者中，22 例受试者共报告了 193 起出血事件。人口统计学和基线特征参见表 8。

表8. 人口统计学和基线特征

参数	分类	暴露本品的受试者 n = 37 n (%)	接受治疗的受试者 n = 22 n (%)
性别	男性	17 (45.9)	10 (45.5)
	女性	20 (54.1)	12 (54.5)
年龄	中位数 (岁)	37.0	28.0
人种	高加索人	32 (86.5)	20 (90.9)
	亚洲人	5 (13.5)	2 (9.1)
种族	西班牙裔或拉丁裔	2 (5.4)	2 (9.1)
	非西班牙裔或拉丁裔	35 (94.6)	20 (90.9)
VWD 类型	1	2 (5.4)	0 (0.0)
	2A	5 (13.5)	4 (18.2)
	2B	0 (0.0)	0 (0.0)
	2M	0 (0.0)	0 (0.0)
	2N	1 (2.7)	1 (4.5)
	3	29 (78.4)	17 (77.3)

主要疗效终点是出血事件治疗成功的受试者数量。治疗成功定义为在试验期间接受本品治疗（给予或未给予百因止）的受试者中，所有出血事件的平均疗效评分小于 2.5。使用预先规定的 4 分评定量表评估疗效，比较研究者评估的治疗出血事件所需的前瞻性估计的输注次数与实际输注次数。4 分评定量表的定义参见表 9。

表9. 4分评定量表的定义

评分	轻微和中度出血事件	大出血事件
极好 (=1)	实际输注次数 ≤ 治疗出血事件所需的输注次数估计值。 不需要其他含 VWF 凝血因子的产品。	实际输注次数 ≤ 治疗出血事件所需的输注次数估计值。 不需要其他含 VWF 凝血因子的产品。
良好 (=2)	与控制出血事件所需的输注次数估计值相比，实际输注次数超出 1 至 2 次。 不需要其他含 VWF 凝血因子的产品。	实际输注次数小于控制出血事件所需的输注次数估计值的 1.5 倍。 不需要其他含 VWF 凝血因子的产品。
一般 (=3)	与控制出血事件所需的输注次数估计值相比，实际输注次数超出 3 次或 3 次以上。 不需要其他含 VWF 凝血因子的产品。	实际输注次数至少为控制出血事件所需的输注次数估计值的 1.5 倍。 不需要其他含 VWF 凝血因子的产品。
无效 (=4)	未能控制的重度出血或出血强度未改变。 需要其他含 VWF 凝血因子的产品。	未能控制的重度出血或出血强度未改变。 需要其他含 VWF 凝血因子的产品。

次要疗效指标为发生各出血事件时，给予或未给予百因止的情况下，疗效评分为“极好”或“良好”的治疗出血事件的次数，本品的输注次数和单位数。

主要疗效评估排除了伴有胃肠道出血的受试者（n=2），以及回顾性估计控制出血事件的输注次数的受试者（n=2）。治疗成功受试者（n=18）的比例为 100%（95% CI 81.5 至 100）。治疗成功的敏感性分析包括胃肠道出血的出血事件和研究者对所需输注

次数（n=22：3型 VWD 为 17，2A 型 VWD 为 4，2N 型 VWD 为 1）进行回顾性评估的出血事件，结果进一步证实了主要分析，各情况下治疗成功率均为 100%。

所有给予本品和百因止或本品单药治疗的出血事件均得到控制，疗效评分为极好（96.9%）或良好（3.1%）。所有严重程度的出血事件均得到控制。

按出血严重程度和治疗出血事件所需的输注次数列出的止血疗效的概述参见表 10。

表10 按出血事件严重程度列出的输注次数^a

每次出血的输注次数	出血事件的严重程度				
	轻微出血 n (%) n=122	中度出血 n (%) n=61	大出血/重度出血 n (%) n=7	不详 n (%) n=2	全部 n (%) n=192
1	113 (92.6%)	41 (67.2%)	1 (14.3%)	2 (100%)	157 (81.8%)
2	8 (6.6%)	13 (21.3%)	4 (57.1%)	0 (0.0)	25 (13.0%)
3	1 (0.8%)	6 (9.8%)	2 (28.6%)	0 (0.0)	9 (4.7%)
4	0 (0.0)	1 (1.6%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5%)
中位值	1	1	2	1	1
范围	1-3	1-4	1-3	1-1	1-4

a 在第 3 次输注时，1 例受试者因 1 起出血事件接受了血浆来源的 VWF，因此从表 10 中排除。

每次出血事件中给予的本品（给予或未给予百因止）中位累积剂量为 48.2 IU/kg（90% CI, 43.9 至 50.2）IU/kg。与出血严重程度相关，治疗轻微出血事件（n=122）的中位累积剂量为 43.3（范围：25.2 至 158.2）IU/kg，治疗中度出血事件（n=61）的中位累积剂量为 52.7（范围：23.8 至 184.9）IU/kg，治疗大出血事件（n=7）的中位累积剂量为 100（范围：57.5 至 135）IU/kg。

按出血部位总结的每次出血事件的输注次数和疗效评定数据参见表 11。

表11 按出血事件发生部位总结的疗效

按部位列出的出血事件 (n)	中位输注次数 (范围)	评定 (%)
关节 (n=59)	1 (1 至 3)	极好 (96.6%)
		良好 (3.4%)
胃肠道 (n=6)	1 (1 至 2)	极好 (83.3%)
		良好 (16.7%)
粘膜：女性生殖道 (n=32)	1 (1 至 2)	极好 (96.9%)
		良好 (3.1%)
粘膜：鼻咽 (n=42)	1 (1 至 2)	极好 (97.6%)
		良好 (2.4%)
粘膜：口腔 (n=26)	1 (1 至 4)	极好 (100%)
		良好 (0%)

围手术期出血管理：

在一项前瞻性、开放性、多中心试验中评估了本品的止血疗效，该试验旨在评价在诊断为重度 VWD 的成人患者（18 岁及以上）择期外科手术中本品联合或不联合百因止的疗效和安全性，并在术后对受试者随访 14 天。

共有 15 例 VWD 受试者完成了试验，93% 的受试者年龄小于 65 岁（范围：20 至 70 岁），其中 53.3% 为女性，53%（8/15）为 3 型 VWD 患者。在 15 例受试者中，10 例受试者接受了大手术，5 例受试者接受了小手术。

大手术包括矫形外科手术：全髋关节置换术、全膝关节置换术、膝关节假体、踝关节假体、前交叉韧带手术和半月板切除术。其他大手术包括腹腔镜胆囊切除术、腹腔镜囊肿切除术和复杂拔牙术。小手术/操作包括鼻咽镜检查、拔牙、结肠镜检查 and 放射性同位素滑膜切除术。

为将凝血因子 VIII 水平升高至目标水平，所有受试者均在术前 12 至 24 小时接受术前剂量为 40 至 60 IU/kg 的本品给药。在术前 3 小时内，评估受试者 FVIII:C 水平，以确保小手术达到 30 IU/dL 的目标值，大手术达到 60 IU/dL 的目标值。在术前 1 小时内，受试者接受了一剂本品。根据术前 3 小时的 FVIII:C 水平给予百因止 (rFVIII)。使用 VWF 和凝血因子 VIII 增量回收率指导初始和后续剂量。

10 例接受大手术的受试者中，6 例受试者接受了方案规定的负荷剂量。值得注意的是，方案规定负荷剂量是基于术前 12 至 24 小时给予术前剂量之前评估的 VWF:RC₀ 水平。基于在负荷剂量给药前和术前 12 至 24 小时给予术前剂量后评估的 VWF:RC₀，接受大手术的 10 例受试者中的 4 例和接受小手术的 5 例受试者中的 4 例接受了本品负荷剂量。方案中规定负荷剂量是基于术前 12 至 24 小时给予的术前剂量评估的 VWF:RC₀ 水平，与之不同的是，这 8 例受试者的负荷剂量是基于给予术前剂量后的 VWF:RC₀ 水平计算的，因此低于方案规定的负荷剂量。未观察到两组之间存在安全性或疗效差异。

主要结局指标是基于估计的预期失血量与实际失血量的比较结果、输血需求和术后出血和渗血情况，使用表 12 中所列的 4 分顺序疗效量表（“极好”、“良好”、“一般”和“无效”），在围手术期本品末次输注后 24 小时或研究访视完成时（以先发生者为准）评估的总体止血疗效。如果评定为“极好”或“良好”，则为治疗成功。

表12. 主要疗效评估

评分	围手术期 IP 末次输注后 24 小时或第 14 天完成访视时（以先发生者为准）止血疗效的总体评估
极好 (1)	在给予或未给予百因止的情况下，使用 rVWF 达到的术中和术后止血效果与对止血功能正常的受试者进行的此类外科手术的预期止血效果相同或更佳
良好 (2)	在给予或未给予百因止的情况下，使用 rVWF 达到的术中和术后止血效果很可能与对止血功能正常的受试者进行的此类外科手术的预期止血效果相同
一般 (3)	在给予或未给予百因止的情况下，使用 rVWF 达到的术中和术后止血效果明显差于进行此类手术达到的最佳止血效果，但无需更换 rVWF 浓缩物即可维持止血
无效 (4)	尽管正确给药，但治疗反应仍不充分，导致受试者出现无法控制的出血，需要更换 rVWF 浓缩物

大手术和小手术的总体止血疗效为 100% (15/15)，90%置信区间为 81.9%至 100%。60%手术总体止血疗效为极好，40%手术总体止血疗效为良好。

术中止血疗效是次要终点。大手术和小手术的术中止血疗效为 100%，90%置信区间为 81.9%至 100%。73.3%手术术中止血疗效为极好，26.7%手术术中止血疗效为良好。

关于小手术和大手术止血疗效的详细信息，参见表 13。

表13 总体止血疗效

手术类型	极好 9/15 (60%)	良好 6/15 (40%)	一般 0/15 (0.0%)	总计 N=15
小手术	4	1	0	5
大手术	5	5	0	10

根据术前获得的增量回收率结果进行个体化给药。

术前 12 至 24 小时给予的平均总术前剂量为 50.9 IU/kg（中位数：55.0 IU/kg；范围：36.1 至 59.9 IU/kg）。

每次输注的平均总负荷剂量（术前 1 小时剂量）是 38.6 IU/kg（中位数：35.8 IU/kg；范围：8.0 至 82.7 IU/kg）。大手术需要的平均负荷剂量是 42.8 IU/kg（中位数：37.6 IU/kg；范围：15.7 至 82.7 IU/kg），而小手术需要的平均负荷剂量是 30.2 IU/kg（中位数：34.2 IU/kg；范围：8.0 至 46.4 IU/kg）。

在接受本品（给予或未给予百因止）治疗的受试者中，术后 7 天内的中位总术后剂量为 114.2 IU/kg，范围为 23.8 至 318.9 IU/kg（n=13），随后术后 7-14 天内的中位总术后剂量为 76.2 IU/kg，范围为 23.8 至 214.4 IU/kg（n=8）。

【药理毒理】

药理作用

本品为重组血管性血友病因子（VWF）。在 VWD 患者中，本品起如下作用：1）通过介导血小板粘附到受损的血管内皮下基质（如胶原）和血小板聚集来促进止血；2）作为因子Ⅷ的载体蛋白，使其免受快速水解。VWF 的粘附活性取决于其多聚体的大小，较大的多聚体在支持胶原蛋白与血小板受体的相互作用方面最有效。本品与血浆中因子Ⅷ的结合力和亲和力与内源性 VWF 相当，使本品可降低Ⅷ的清除。

毒理研究

遗传毒性

本品 Ames 试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

本品未开展生殖毒性试验。

致癌性

本品未开展致癌性试验。

【贮藏】

贮于 2℃ 至 8℃ 冷藏或室温不超过 30℃。请勿冷冻。在原包装盒中避光保存。本品复溶后应立即或在 3 小时内使用，未在 3 小时内使用的药液须丢弃。

【包装】

规格 650 IU/瓶，内含：

- 1 瓶冻干粉：小瓶（I 型玻璃），配有橡胶塞。
- 1 瓶 5 ml 灭菌注射用水：小瓶（I 型玻璃），配有橡胶塞。
- 1 个药瓶适配器。

规格 1300 IU/瓶，内含：

- 1 瓶冻干粉：小瓶（I 型玻璃），配有橡胶塞。
- 1 瓶 10 ml 灭菌注射用水：小瓶（I 型玻璃），配有橡胶塞。
- 1 个药瓶适配器。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 JS20240033

【批准文号】

规格	650 IU/瓶	1300 IU/瓶
批准文号	国药准字 SJ20240032	国药准字 SJ20240033

【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：Baxalta US Inc.

生产地址：1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, CA 91320, US

【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

邮政邮编：200126

电话：400-069-0980

传真：021-68279998

网址：<http://www.takeda.com.cn>