

核准日期：2012年07月10日

修改日期：2014年08月10日；2014年10月11日；2016年04月19日；2016年09月21日；2018年7月10日；2019年12月12日；2020年08月19日

## 注射用重组人凝血因子IX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IX

商品名：贝赋® BeneFIX®

英文名：Recombinant Coagulation Factor IX for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Chongzu Ren Ningxueyinzi IX

### 【成份】

主要成份：重组人凝血因子IX。

辅料：蔗糖、甘氨酸、L-组氨酸、聚山梨酯80等。

### 【性状】

白色饼状物，复溶后为无色、澄明溶液。

### 【适应症】

#### 控制和预防血友病B患者出血

本品适用于控制和预防血友病 B（先天性凝血因子IX缺乏症或 Christmas 氏病）成人及儿童患者出血。

#### 血友病B患者的围手术期处理

本品适用于血友病 B 成人及儿童患者的围手术期处理。

本品不适用于：

- 治疗其他凝血因子缺乏症（例如，因子 II、VII、VIII 和 X）
- 治疗有凝血因子VIII抑制物的血友病 A 患者
- 逆转香豆素诱导的抗凝作用
- 治疗肝脏依赖性的凝血因子水平低下导致的出血

### 【规格】

250 IU/瓶、500 IU/瓶、1000 IU/瓶、2000 IU/瓶。

### 【用法用量】

应在具有血友病治疗经验医师的监督下进行治疗。

#### 治疗监测

在治疗过程中，建议准确测定因子IX的水平，以指导给药剂量和给药频率。患者对因子IX的治疗反应可能存在个体差异，表现出不同的半衰期和回收率。如果根据体重计算剂量，需考虑对体重过轻和超重患者进行剂量调整。当患者进行重大外科手术时，须通过检测血浆因子IX活性对替代疗法进行精确监测。

当采用基于体外活化部分凝血活酶时间（APTT）的一期凝固法检测患者血浆样本中因子IX活性时，APTT 试剂类型和实验所用参比标准品会对血浆因子IX活性测定结果产生显著影响。当实验室和/或试剂发生变化时，应对以上活性测定方法的相关内容予以关注。

本品可以用于重度血友病 B 患者长期预防治疗。在一项常规的次级预防性

治疗临床试验中，既往治疗过的成人患者接受本品的平均剂量为 40 IU/kg（范围 13-78 IU/kg），给药间隔 3-4 天。在某些情况下，特别是在较小年龄患者中，所需的给药间隔可能更短，剂量可能更大。

与所有因子IX产品相同，使用本品应监测是否出现因子IX抑制物。

### 用药剂量

替代治疗的剂量和持续时间取决于患者因子IX活性水平、出血部位和程度，以及患者的临床状况。

基于现行 WHO 因子IX的产品标准，给予的因子IX单位采用国际单位（IU）表示。因子IX在血浆中的活性用百分比（相对于正常人血浆）或国际单位（相对于血浆中因子IX的国际标准）表示。

一个国际单位（IU）的因子IX活性相当于 1 mL 正常人血浆中的因子IX的量。

### 按需治疗

所需本品的剂量是根据每 kg 体重给予 1 单位的因子IX，预期可以使体内因子IX水平增加多少来计算的，在≥12 岁的患者中平均可以增加 0.8 IU/dL（范围从 0.4-1.4 IU/dL），在 2 到<12 岁的患者中平均可以增加 0.7 IU/dL（范围从 0.2-1.5 IU/dL），（更多信息见【药代动力学】）。

所需剂量依据以下公式进行计算：

---

$$\text{需要的因子IX的 IU 数} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{期望的因子IX升高 (\%)} \text{ 或 } (\text{IU/dL})}{\text{观察到的活性回收率的倒数}}$$

---

示例：如果活性增量回收率是 0.8 IU/dL，则公式如下：

---

$$\text{需要的因子IX的 IU 数} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{期望的因子IX升高 (\%)} \text{ 或 } (\text{IU/dL})}{1.3} \times 1.3 \text{ IU/kg}$$

---

给药剂量和给药频率均应依据本品在每个病例中的临床效果而定。

当发生下列出血事件时，因子IX活性不应低于对应时期内规定的血浆活性水平（按正常的%或 IU/dL）。发生出血事件和手术时，可参考下表指导用药：

**表 1 发生出血事件和手术时的指导用药表**

出血程度/手术类型	需要的因子IX水平 (%) 或 (IU/dL)	给药频率 (小时) / 治疗持续时间 (天)
<b>出血</b>		
早期关节积血，肌肉出血或口腔出血	20-40	每 24 小时重复注射 1 次。至少 1 天，直到出血事件引起的疼痛缓解或达到治愈。
更广泛的关节积血，肌肉出血或血肿	30-60	每 24 小时重复注射 1 次，连续 3-4 天或更长，直到疼痛和急性功能障碍缓解。
有威胁生命的出血	60-100	每 8 到 24 小时重复注射 1 次，直到病危解除。
<b>手术</b>		
小手术(包括拔牙)	30-60	每 24 小时注射 1 次。至少 1

		天，直到伤口愈合。
大手术	80-100（手术前和手术后）	每 8-24 小时重复注射 1 次，直到伤口充分愈合，然后再治疗至少 7 天，期间维持因子 IX 活性在 30%-60% 的（IU/dL）。

### 预防性治疗

本品可用于长期预防重度血友病 B 患者出血。在一项关于常规二级预防的临床研究中，对于经治患者（PTPs）的平均剂量是 40 IU/kg（范围 13-78 IU/kg），间隔 3-4 天。在某些病例中，特别是在较小年龄患者中，所需的给药间隔可能更短，剂量可能更大。

本品给药剂量与血源性凝血因子 IX（pdFIX）产品可能存在差异。如果患者因子 IX 活性回收率低，可考虑增加本品剂量，甚至需用两倍于根据最初经验计算得出的剂量，才可使体内的因子 IX 活性达到预计值。

为确保达到所需因子 IX 的活性水平，建议用凝血因子 IX 活性检测方法精确地监测凝血因子 IX 的活性。剂量调整时应考虑因子 IX 活性、药代动力学参数（如半衰期和因子 IX 活性回收率）以及临床情况等因素。

### 给药方法

采用 0.234% 的氯化钠溶液将本品溶解后，通过静脉注射给药。

给药前，无论稀释液和容器的情况如何，均应检查本品中是否有颗粒物及是否变色。

应采用药品包装中附带的静脉输液针、预装稀释液注射器或一次性无菌注射器（如大容量的路厄旋扣注射器）给药。

本品不能与其它药品共用同一导管或容器。

本品应缓慢注射给予。一般情况下，注射速率不宜超过每分钟 4 mL，给药速度可依据患者舒适度调整。

如果发生超敏反应，应立即停药，并给予适当医疗处理，也包括治疗休克。

### 连续输注

连续输注的给药方式尚未获批，故不得使用。

有关配制和复溶、给药操作请参见【附录】。

## 【不良反应】

### 安全性总结

已观察到的超敏反应或过敏反应，包括血管性水肿、输注部位烧灼感和刺痛感、寒战、潮红、全身性荨麻疹、头痛、荨麻疹、低血压、嗜睡、恶心、躁动、心动过速、胸闷、刺痛感、呕吐、喘息，在某些情况下可能进展成包括休克在内的重度过敏反应。重度过敏反应的出现与因子 IX 抑制物的产生存在着密切的时间联系。有报告称，在存在因子 IX 抑制物并有过敏反应史的血友病 B 患者中尝试免疫耐受诱导后发生过肾病综合征。

在极罕见情况下，可观察到仓鼠蛋白抗体形成且存在相关的超敏反应。

患有血友病 B 的患者可能产生因子 IX 的中和抗体（抑制物）。若形成抑制

物，患者会出现临床疗效不佳。在此情况下，建议与血友病专科中心取得联系。

使用因子 IX 产品后有血栓栓塞的潜在风险。

### 不良反应列表

下表基于 MedDRA 系统器官分类（SOC 和首选术语级别），并根据以下惯例对不良反应发生频率进行评估：很常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$  到  $< 1/10$ ）；少见（ $\geq 1/1,000$  到  $< 1/100$ ）；未知（无法从目前的数据中估计）。表中列出的不良反应来自于关键性临床试验和上市后报告中经治患者（Previously Treated Patient, PTPs）使用本品的数据，不良反应发生频率包含 224 名患者的汇集临床试验治疗中出现的全因性不良事件。

下表每个频率分组中，不良反应以严重程度递减的次序排列。

表 2 根据系统器官分类的不良反应列表系统器官分类	很常见 $\geq 1/10$	常见 $\geq 1/100$ 到 $< 1/10$	少见 $\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$	频率未知 (无法从目前的数据中估计)
感染和侵袭			输注部位蜂窝组织炎 <sup>a</sup>	
血液和淋巴系统异常			因子 IX 抑制 <sup>b</sup>	
免疫系统异常		超敏反应 <sup>c</sup>		过敏性反应*
神经系统异常	头痛 <sup>d</sup>	头晕； 味觉障碍	嗜睡； 震颤	
眼部异常			视觉损害 <sup>e</sup>	
心脏异常			心动过速 <sup>f</sup>	
血管异常		静脉炎；潮红 <sup>g</sup>	低血压 <sup>h</sup>	上腔静脉综合征 <sup>i,*</sup> ；深静脉血栓 <sup>*</sup> ； 血栓症*； 血栓性静脉炎*
呼吸、胸腔及纵隔疾病	咳嗽 <sup>j</sup>			
肠胃疾病		呕吐；恶心		
皮肤和皮下组织疾病		皮疹 <sup>k</sup> ；荨麻疹		
肾脏和泌尿系统疾病			肾梗死 <sup>l</sup>	
全身异常及给药部位状况	发热	胸部不适 <sup>o</sup> ；输注部位反应 <sup>n</sup> ； 输注部位疼痛 <sup>m</sup>		治疗反应不佳*
实验室检查				因子 IX 活性回收率不足 <sup>p,*</sup>

表 2 根据系统器官分类的不良反 应列表系统 器官分类	很常见 ≥ 1/10	常见 ≥ 1/100 到 < 1/10	少见 ≥ 1/1,000 到 < 1/100	频率未知 (无法从目前的 数据中估计)
<p>* 上市后发现的药物不良反应 (ADR)</p> <p>a 包括蜂窝组织炎</p> <p>b 低滴度一过性抑制物形成</p> <p>c 包括药物超敏反应、血管性水肿、支气管痉挛、喘息、呼吸困难和喉痉挛</p> <p>d 包括偏头痛、窦性头痛</p> <p>e 包括闪光暗点和视力模糊</p> <p>f 包括心率加快、窦性心动过速</p> <p>g 包括潮热、发热感、皮肤发热</p> <p>h 包括血压下降</p> <p>i 危重新生儿在通过中心静脉导管连续输注本品时出现的上腔静脉 (SVC) 综合征</p> <p>j 包括咳嗽</p> <p>k 包括斑状皮疹、丘疹样皮疹、斑丘疹</p> <p>l 一名丙肝抗体阳性患者在使用一剂本品治疗出血事件后 12 天出现该不良反应。</p> <p>m 包括注射部位疼痛、输注部位不适</p> <p>n 包括输注部位瘙痒、输注部位红斑</p> <p>o 包括胸痛和胸闷</p> <p>p 非 MedDRA 17.1 PT 检索。</p>				

### 部分不良反应的说明

**超敏/过敏反应：** 如果发生疑似与使用本品有关的超敏反应，请见【用法用量】及【警告和注意事项】。

**儿童人群：** 与成人相比，儿童更易出现超敏反应。

### 可疑的不良反应报告

报告药品上市后使用出现的可疑不良反应非常重要，以便持续监测药品效益与风险之间的平衡。

某些病例中，超敏反应会进展为重度过敏反应。超敏反应与因子 IX 抑制物的产生具有时间相关性。如果发生超敏反应，应立即停用本品。

血友病 B 患者可能出现中和抗体（抑制物）。

### 临床试验中的经验

最严重的不良反应是全身性超敏反应，包括支气管痉挛性反应，和/或低血压、过敏反应以及出现高滴度抑制物（需要使用因子 IX 以外的其它治疗）。

临床试验观察到的在经治患者（PTPs）或未经治患者（PUPs）中最常见不良反应（发生频率 > 5%）包括头痛、头晕、恶心、注射部位反应、注射部位疼痛，以及与皮肤相关的超敏反应（例如，皮疹、荨麻疹）。

由于不同临床试验间可能存在较大差异，不能直接比较一种药物与另一种药物在不同临床试验中的不良反应发生率，因此，该发生率可能无法准确反应临床实践中观察到的情况。

在 PTPs 中进行的开放性无对照临床研究中，有 38.5%（25/65）的受试者（部分受试者报告了多例不良事件）报告了 113 例不良反应，这些不良反应与本品的关系已知或不确定。65 例受试者共接受了 7,573 次本品输注。下表 3 汇

总不良反应如下。

**表 3 既往接受过治疗的患者（PTPs）报告的不良反应\***

身体系统	不良反应	患者数(%)
血液和淋巴系统异常	因子IX 抑制物 <sup>1</sup>	1 (1.5%)
眼部异常	视物模糊	1 (1.5%)
胃肠道异常	恶心	4 (6.2%)
	呕吐	1 (1.5%)
全身和用药部位不适	注射部位反应	5 (7.7%)
	注射部位疼痛	4 (6.2%)
	发热	2 (3.1%)
感染	静脉注射部位蜂窝织炎	1 (1.5%)
	静脉注射部位静脉炎	1 (1.5%)
神经系统异常	头痛	7 (10.8%)
	头晕	5 (7.7%)
	味觉倒错(味觉改变)	3 (4.6%)
	颤抖	1 (1.5%)
	嗜睡	1 (1.5%)
肾和泌尿系统异常	肾梗死 <sup>2</sup>	1 (1.5%)
呼吸，胸腔和纵隔异常	干咳	1 (1.5%)
	乏氧	1 (1.5%)
	胸闷	1 (1.5%)
皮肤和皮下组织异常	皮疹	4 (6.2%)
	荨麻疹	2 (3.1%)
血管异常	潮红	2 (3.1%)

注：\* 输注本品 72 小时内报告的不良反应。

<sup>1</sup> 一过性低滴度抑制物形成。

<sup>2</sup> 1 例丙肝抗体阳性患者应用本品治疗出血后 12 天发生肾梗死。尚不明确梗塞与之前应用本品的关系。

63 例既往未经治患者（PUPs）共输注本品 5,538 次，其中 9.5%（6/63）患者报告了 10 例不良反应。研究中不良反应与本品的关系已知或不确定。下表 4 汇总如下。

**表 4 既往未接受过治疗的患者（PUPs）报告的不良反应\***

全身系统	不良反应	患者数(%)
血液和淋巴系统异常	因子IX抑制物 <sup>1</sup>	2 (3.2%)
全身和用药部位不适	注射部位反应	1 (1.6%)
	寒战	1 (1.6%)
呼吸，胸腔和纵隔异常	呼吸困难(呼吸窘迫)	2 (3.2%)
皮肤和皮下组织异常	荨麻疹	3 (4.8%)
	皮疹	1 (1.6%)

注：\* 输注本品 72 小时内报告的不良反应。

<sup>1</sup> 2 例受试者应用本品期间出现高滴度抑制物形成。

### 免疫原性

65 例 PTPs（定义为暴露天数超过 50 天）参加的临床研究中，1 例患者出现低滴度抑制物形成。此例抑制物形成是一过性的，患者继续参与研究。研究结

束时（抑制物检出后约 15 个月）该患者的因子IX药代动力学活性回收率在正常范围内。

63 例 PUPs 儿童患者参加的临床研究中，2 例（3.2%）患者出现高滴度（> 5 BU）抑制物形成，分别于暴露 7 天和 15 天后检出。两例患者均退出研究。

抗体形成的检测高度依赖于检测的灵敏度和特异性。此外，检测中观察到抗体（包括中和抗体）阳性发生率可能受到多个因素的影响，包括检测方法、样本处理、采样时间、伴随用药和基础疾病。

### 血栓栓塞并发症

监测参加经治患者（PTPs）、未经治患者（PUPs）和接受手术的所有受试者有无血栓形成的临床证据。PUPs 或手术受试者无血栓并发症的报告。1 例 PTPs 受试者发生肾梗死（参见表 3）。在 41 例 PTPs 和 7 例手术受试者中，获得了从输注前至输注后 24 小时的血栓形成相关的实验室结果（血纤维蛋白肽 A 和凝血酶原 1+2）。但并不能依据这些研究结果得出结论。在输注本品后血纤维蛋白肽 A 水平升高的 29 例 PTPs 受试者中，22 例受试者在基线时即存在血纤维蛋白肽 A 水平升高。手术受试者未显示凝血活性显著增加的迹象。

### 上市后经验

以下为本品上市后报告的不良反应（也见于血源性凝血因子IX 产品）：因子IX活性回收率不足、治疗反应不佳、抑制物形成、超敏反应、血管性水肿、呼吸困难、低血压和血栓形成。

上述不良反应来源的自发报告人数不详，尚不能确切评估这些不良反应的发生率或确定其与药物暴露的因果关系。

曾有血栓形成的上市后不良事件报告，包括危重新生儿经中心静脉导管连续输注本品时，发生危及生命的上腔静脉综合征（SVC）。也曾有外周血栓性静脉炎和深静脉血栓形成（DVT）的病例报告。在某些病例中，本品以连续输注方式给药，但该给药方法尚未获得批准（见【用法用量】）。尚未确立本品连续输注的安全性和疗效。

### **【禁忌】**

对本品任何成份过敏者禁用。

对中国仓鼠卵巢细胞（CHO 细胞）蛋白过敏者禁用。

### **【警告和注意事项】**

#### 1. 超敏反应

本品曾报告过超敏/过敏反应。这些事件的出现与因子IX抑制物的产生常存在时间相关性。应将超敏反应的早期症状和体征告知患者，包括瘙痒、皮疹、荨麻疹、全身性荨麻疹、寒战（冷颤）、面部肿胀、头晕、低血压、恶心、血管性水肿、胸闷、胸部不适、咳嗽、喉痉挛、支气管痉挛、呼吸困难、喘鸣、潮红、全身不适、疲乏、头昏、心动过速、视物模糊和过敏反应。如果发生超敏反应，应立即停药，并给予适当医疗处理，也包括治疗休克。严密观察患者有无急性超敏反应的症状和体征，尤其是在首次暴露本品的早期。在初期（大约 10-20 次）使用因子IX时，应在能够为过敏反应提供适合的医疗护理的医学监护下进行。若出现上述任一症状，根据反应的种类和严重程度，应建议停用本

品，并进行紧急治疗。

本品含有微量中国仓鼠卵巢细胞（CHO 细胞）蛋白，患者应用本品后可能对这些非人类哺乳动物的蛋白产生超敏反应。

在一些病例中，这些反应进展成重度过敏反应。在休克病例中，应该遵守休克治疗的现行医学标准。一旦发生重度过敏反应，应该考虑替代止血措施。

## 2. 血栓栓塞并发症

曾有血栓形成的上市后不良事件报告，包括危重新生儿经中心静脉导管连续输注本品时发生危及生命の上腔静脉综合征（SVC）。尚未确立连续输注本品的安全性和疗效。

既往曾有报告，给予来自人血浆的含有因子 II、VII、IX 和 X 的因子 IX 复合物浓缩制剂后，患者出现血栓栓塞性并发症。尽管本品不含除因子 IX 外的其它凝血因子，但应注意，本品仍有潜在发生血栓形成和弥散性血管内凝血(DIC)的风险（这些风险曾在应用其它含有因子 IX 产品后观察到）。基于血栓栓塞性并发症的潜在风险，肝病、术后患者、新生儿、有血栓栓塞或 DIC 风险的患者应谨慎应用本品，权衡应用本品的利益及这些并发症的风险。

## 3. 心血管事件

在有心血管风险的患者中，因子 IX 替代疗法可能会增加心血管风险。

## 4. 肾病综合征

曾有报告，体内存在因子 IX 抑制物且有因子 IX 超敏反应史的血友病 B 患者，用因子 IX 产品诱导免疫耐受时出现肾病综合征。本品行免疫耐受诱导的安全性和疗效尚未确立。

## 5. 中和抗体（抑制物）

患者中曾检测到中和抗体（抑制物）。与所有因子 IX 产品相同，使用本品应通过适当的临床观察和实验室检查评估是否出现因子 IX 抑制物。如果血浆中因子 IX 活性未达预期水平，或预期剂量下未控制出血，则应测定因子 IX 抑制物。

体内存在因子 IX 抑制物的患者若后续应用因子 IX，出现严重超敏反应的风险会增加。应评估出现超敏反应的患者是否存在因子 IX 抑制物，并密切观察有抑制物的患者有无急性超敏反应的体征和症状，尤其是在首次暴露本品的早期。初步信息提示，患者中因子 IX 基因如存在较大的缺失突变，可能与抑制物形成及急性超敏反应的风险增加之间存在相关性。对已知因子 IX 基因有较大缺失突变的患者，应密切观察急性超敏反应的症状和体征，尤其是在应用本品的初期。

## 6. 实验室监测检查

● 根据临床指征，通过一期凝固法监测患者因子 IX 活性水平，确定因子 IX 活性已达到并维持在适当水平（见【用法用量】）。

● 若血浆中因子 IX 活性未达预期水平，或在本品推荐剂量下未控制出血，应监测患者抑制物形成情况，采用 Bethesda（BUs）方法检测因子 IX 抑制物滴度。

## 7. 对驾驶和使用机器能力的影响

未进行任何关于本品对驾驶和使用机器能力的影响的研究。

## 8. 用药记录

使用本品时，建议记录产品名称和批号，以便建立患者与药品批号之间的关联。患者可将小瓶上的其中一个剥离式标签贴在日记中以便记录批号，或者用于报告任何不良反应。



### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无本品在动物生殖和哺乳方面的研究。

由于血友病 B 在女性中罕有发生，因此缺乏妊娠和哺乳期妇女应用因子 IX 产品的经验。妊娠和哺乳期妇女使用本品时须有明确临床指征。

### 【儿童用药】

在 PTPs 和 PUPs 的儿童患者中评价了本品的安全性、疗效和药代动力学（见【临床试验】、【药代动力学】和【不良反应】）。

通常<15 岁的儿童患者活性回收率较低，可能需要调整剂量。

接受本品治疗的 6 岁以下儿童患者中，按需治疗和手术的数据有限。预防性应用的平均剂量（±标准差）为 63.7 (±19.1) IU/kg，间隔 3-7 天。在较小年龄的患者中，所需的给药间隔可能更短，或剂量可能更大。在 22 名可评估的国外患者中，常规预防所需因子 IX 的量为每年 4607 (± 1849) IU/kg，即每月 378 (± 152) IU/kg。应严密监测因子 IX 在血浆中的活性，并根据临床指征，对药代动力学参数（如体内活性回收率和半衰期等）进行计算，以便对剂量进行适当的调整。如果在常规预防或治疗期间，需要多次给予>100 IU/kg 的剂量，应考虑换用另一种因子 IX 产品。

在中国患者中进行的上市后研究已完成，包含 30 例<6 岁的儿童受试者，以及 31 例 6-12 岁儿童受试者的数据。在这项上市后研究中，25 例常规预防治疗的儿童患者（≤12 岁）的活性增量回收率平均值为 0.65(IU/dL)/(IU/kg)。在中国患者中进行的药代动力学研究中，分析了 4 例 6-12 岁儿童受试者的数据。这 4 例受试者平均增量回收率为 0.78(IU/dL)/(IU/kg)。

### 【老年用药】

本品临床研究中≥65 岁的受试者数据有限，故尚无法判定老年患者的临床反应是否和年轻患者不同。和其他接受本品的患者相似，老年患者的剂量选择也应注意个体化用药。

### 【药物相互作用】

尚无关于重组人凝血因子 IX 产品和其他药品的相互作用的报告。

### 【药物过量】

尚无重组人凝血因子 IX 产品过量所致相关症状的报告。

### 【临床试验】

国外临床研究对本品的有效性进行了评价，包括 128 例受试者接受本品用于按需治疗、预防出血（预防性治疗），或手术时的止血处理（手术预防性治疗）。

56 例 PTPs 和 63 例 PUPs 接受了本品按需或预防性治疗（见下表 5 和表 6）。PTPs 随访时间的中位数为 24 个月（平均为 23.4 ± 5.3 个月），暴露天数的中位数为 83.5 天。PUPs 随访时间中位数为 37 个月（平均为 38.1 ± 16.4 个月），暴露天数的中位数为 89 天。

55 例 PTPs 和 54 例 PUPs 应用本品按需治疗（参见下表 5）。成功控制的出血类型包括关节出血及软组织和肌肉出血。未报告出血严重程度相关的数据。

所有 PTPs 按需治疗中，88%的效果被评定为“极好”或“良好”。

**表 5 本品在 PTPs 和 PUPs 中按需治疗的有效性评价**

中位剂量： IU/kg (范围)		一次注射本品后出血 缓解率	第一次注射本品后临床反应的评级 <sup>c</sup>		
			极好/良好	一般	无应答
PTPs N=55 <sup>a</sup>	42.8 (6.5 - 224.6)	81 %	90.9%	7.1%	0.7%
PUPs N=54 <sup>b</sup>	62.7 (8.2 - 292)	75 %	94.1%	2.9%	1.0%

注：<sup>a</sup> 1 例患者在治疗一个月后因出血难以控制退出研究；患者未检出抑制物。

<sup>b</sup> 3 例受试者治疗未成功，其中 1 例患者因注射时间延后及用药剂量不足而致出血，2 例患者有抑制物形成。

<sup>c</sup> 第 1 次注射本品后未提供治疗反应评定数据的比例，在 PTPs 和 PUPs 分别为 1.3%和 2%。

20 例 PTPs 规律性给予本品进行次级预防用药（可能已经表现出血友病性关节炎病或关节病临床指征的患者，定期应用本品预防出血），每周平均输注 2 次（见下表 6）。32 例 PUPs 常规预防性给予本品（初级和次级预防）（见下表 6）。24 例 PUPs 患者每周至少使用本品 2 次，8 例 PUPs 每周使用本品 1 次。7 例 PTPs 在输注后 48 小时内发生了 26 次自发性出血。5 例 PUPs 患者在输注后 48 小时内报告了 6 次自发性出血。每周接受 1~2 次预防性治疗的 PTPs 患者，93%疗效被评定为“极好”或“有效”。

**表 6 本品在 PTPs 和 PUPs 中预防性治疗的有效性评价**

总暴露 (输注)	预防持续时间 (月) (平均值± SD)	剂量 IU/kg (平均值± SD)	注射后 48 小 时内自发出血	应答率 <sup>a</sup>			
				极好	有效	反应不佳	
PTPs							
20	2985	18.2 ± 8.4 <sup>b</sup>	40.3 ± 15.2 <sup>b</sup>	26 <sup>b</sup>	56.0%	37.1%	4.3%
PUPs							
32	3158	14.4 ± 8.1	73.3 ± 33.1	6	91.3%	6.4%	1.7%

注：<sup>a</sup> 间隔约 3 个月进行反应评定。总体上，PTPs 和 PUPs 患者中分别报告了 116 和 172 次评估。分别有 2.6%和 0.6%的 PTPs 和 PUPs 未提供疗效反应评估结果。

<sup>b</sup> N = 19

在 PTPs 和 PUPs 中评价了手术止血的效果（见下表 7）。28 例 PTPs 患者共接受了 36 次手术，包括 23 次大手术（其中有 6 次复杂性拔牙手术）。23 例 PUPs 患者共接受了 30 次手术，其中 28 次为小手术。在整个手术期间止血效果均可维持；然而，1 例 PTPs 受试者需要清除手术伤口部位血肿，另 1 例应用了本品的 PTPs 患者拔牙后因拔牙部位渗血而需进一步手术治疗。所有受试者均未见血栓形成。

PTPs 手术患者体内因子 IX 活性中位增加值为 0.7 (IU/dL) / (IU/kg) (范围：0.3 -1.2 IU/dL；平均 0.8 ± 0.2 (IU/dL) / (IU/kg))。PTPs 手术患者本品清除半衰期的中位数为 19.4 小时（范围：10-37 小时；平均 21.3 ± 8.1 小时）。

**表 7 本品在 PTPs 和 PUPs 手术期间的有效性评价**

手术类型	操作数 (受试者数)	临床反应		
		极好/好	一般	无反应
<b>PTPs</b>				
踝部手术	2 (2)	2 (100%)	-	-
髋关节假体植入 (右侧)	1 (1)	1 (100%)	-	-
人工膝关节置换术 (2 例双侧, 1 例右侧)	3 (3)	3 (100%)	-	-
膝部关节镜滑膜切除术	2 (2) <sup>a</sup>	1 (50%)	-	-
肝移植 (原位)	1 (1)	1 (100%)	-	-
脾切除术	1 (1)	1 (100%)	-	-
外固定(腕部)取出术	1 (1)	1 (100%)	-	-
疝修复	3 (2)	3 (100%)	-	-
肩峰下减压(左侧)	1 (1)	1 (100%)	-	-
腓肠肌清创术, 拔牙 <sup>b</sup>	1 (1)	1 (100%)	-	-
淋巴结切除, 拔牙 <sup>b</sup>	1 (1)	1 (100%)	-	-
左跟腱延长术	1 (1)	1 (100%)	-	-
牙科手术 <sup>c</sup>	12 (11)	11 (92%)	1 (8%)	-
小手术	6 (6)	6 (100%)	-	-
<b>PUPs</b>				
疝修复	2 (2)	2 (100%)	-	-
小手术	28 (21) <sup>a</sup>	27 (96%)	-	-

注：<sup>a</sup> 有 1 次手术未提供临床反应评估数据。

<sup>b</sup> 包括脉冲和连续注射治疗方案；在本总结中，CI 被记为 1 次手术。

<sup>c</sup> 包括复杂拔除术、清除和填充。

8 例 PUPs 采用连续输注方案进行了 9 次大手术。PUPs 的 5 次手术采用连续输注超过 3-5 天的方案。尽管通过脉冲替代和连续注射方案旨在恢复并维持止血的体内因子 IX 水平，但本品连续输注用于血友病 B 患者手术预防的临床研究经验仍有限，尚不能确立本品连续输注给药的安全性和临床疗效。

### 中国上市后的临床试验

一项中国临床研究对本品在不同亚组中进行了安全性和有效性评估。共有 70 例受试者根据临床指征接受本品按需或预防治疗。这是一项开放、单臂、多中心、前瞻性、注册后实用性研究。该研究在按需治疗人群中分析了本品在不同血友病 B 患者人群（尤其是 <6 岁儿童患者、6-12 岁儿童患者、PUPs、接受预防治疗患者以及重型（因子 IX 活性 <1%）的患者）中的疗效。

本品治疗每次新发出血事件的平均（标准差[SD]）注射次数为 1.5 (1.71)。大多数出血（78.8%）在 1 次注射后缓解。在所有亚组中，大多数按需注射评价为“极好”或“良好”。（表 8）

**表 8 按需治疗出血缓解效果评价**

止血疗效, n (%)	首次注射	后续注射	所有注射
	(N = 353)	(N = 167)	(N = 520)

止血疗效, n (%)	首次注射 (N = 353)	后续注射 (N = 167)	所有注射 (N = 520)
极好	204 (57.8)	50 (29.9)	254 (48.8)
良好	135 (38.2)	69 (41.3)	204 (39.2)
一般	12 (3.4)	42 (25.1)	54 (10.4)
无反应	2 (0.6)	6 (3.6)	8 (1.5)

缩写: n = 观察数量; N = 接受按需治疗的注射数量。

接受本品预防治疗的受试者在预防期中的自发性出血的年化出血率 (ABR) 为 2.7 (中位数 0.0, 最小值-最大值: 0.0-24.8) 次, 创伤性出血为 3.8 (中位数 0.0, 最小值-最大值: 0.0-34.8) 次。在 2032 次预防注射中, 23 次 (1.13%) 注射后的 48 小时内发生自发性出血。共有 11 例受试者发生出血, 平均 (标准差) 出血次数是 2.1 (1.92) 次。

## 【药理毒理】

### 药理作用

注射用重组人凝血因子 IX 是本品的主要成分。其初级氨基酸序列与人凝血因子 IX Ala148 等位基因型一致, 可暂时性替代有效凝血所需的凝血因子 IX。

血友病 B 患者的活化部分凝血活酶时间 (APTT) 延长。凝血因子 IX 浓缩物治疗可以通过暂时性替代因子 IX, 使 APTT 恢复正常。注射用重组人凝血因子 IX 增加了血浆中因子 IX 水平, 并能暂时性纠正血友病 B 患者的凝血缺陷。

### 毒理研究

注射用重组人凝血因子 IX 的 Ames 试验、染色体畸变试验结果为阴性。尚未进行本品的致癌性和生殖毒性研究。

## 【药代动力学】

### 国外的药代动力学试验

37 例 PTPs 成人患者 (>15 岁) 中, 在 10 分钟内单次静脉注射 50 IU/kg (无菌注射用水复溶), 体内的因子 IX 增量回收率与注射前相比平均增加了  $0.8 \pm 0.2$  (IU/dL) / (IU/kg) (范围: 0.4-1.4 (IU/dL) / (IU/kg)), 平均生物半衰期为  $18.8 \pm 5.4$  小时 (范围: 11-36 小时)。在 PTPs 随机交叉药代动力学研究中, 使用本品后的体内活性回收率统计学上显著低于采用血源性凝血因子 IX 制剂 (pdFIX) (低 28%,  $p < 0.05$ )。本品和 pdFIX 的药代动力学数据总结见下表 9。

表 9 本品和 pdFIX 在 PTPs 中的药代动力学参数

参数 (单位)	BeneFIX, n = 11 平均值 ± SD	pdFIX, n = 11 平均值 ± SD
AUC <sub>∞</sub> (IU·hr/dL)	548 ± 92	928 ± 191
t <sub>1/2</sub> (hr)	18.1 ± 5.1	17.7 ± 5.3
CL (mL/hr/kg)	8.62 ± 1.7	6.00 ± 1.4
增量回收率 <sup>a</sup> (IU/dL)/(IU/kg)	0.84 ± 0.30	1.17 ± 0.26
体内活性回收 <sup>b</sup> (%)	37.8 ± 14.0	52.6 ± 12.4

缩写词: AUC<sub>∞</sub> = 从 0 时至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积; t<sub>1/2</sub> = 血浆消除半衰期; CL

= 清除率；SD = 标准差。

a. 当按每公斤体重给予 1 单位 (IU/kg) 的因子 IX 时所能产生的体内因子 IX 活性的增量。计算公式为  $(C_{\max} - C_0) / \text{剂量}$ ；其中  $C_{\max}$  是给药后体内因子 IX 的最高活性含量， $C_0$  是基线（给药前）时体内因子 IX 的活性含量。

b. 体内因子 IX 活性的增量以百分比形式表述。

两种制剂的生物半衰期无显著性差异。本品相对于 pdFIX 的结构差异是导致活性回收率较低的原因。在后续最长达 24 个月的评价中，药代动力学参数与最初结果相似。

在后续给药剂量为 75 IU/kg 的随机、交叉药代动力学研究中，用 0.234% 氯化钠稀释液复溶的本品在 24 例 PTPs 中 ( $\geq 12$  岁) 显示出与先前使用无菌注射用水复溶相似的药代动力学特征。多次给药的药代动力学研究发现，重复给予本品 6 个月后，23 例 PTPs 的药代参数结果与单次药代动力学研究结果相比无差异。药代动力学数据总结见表 10。

**表 10 本品在 PTPs 基线时（交叉期）和第 6 个月（随访期）的药代参数**

参数 (单位)	初始访视时的参数 (交叉期), n = 24 平均值 $\pm$ SD	6 个月时的参数 (随访期), n = 23 平均值 $\pm$ SD
$C_{\max}$ (IU/dL)	54.5 $\pm$ 15.0	57.3 $\pm$ 13.2
$AUC_{\infty}$ (IU·hr/dL)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
$t_{1/2}$ (hr)	22.4 $\pm$ 5.3	23.8 $\pm$ 6.5
CL (mL/hr/kg)	8.47 $\pm$ 2.12	8.54 $\pm$ 2.04
增量回收率 <sup>a</sup> (IU/dL)/(IU/kg)	0.73 $\pm$ 0.20	0.76 $\pm$ 0.18
体内活性回收 <sup>b</sup> (%)	34.5 $\pm$ 9.3	36.8 $\pm$ 8.7

缩写词： $AUC_{\infty}$  = 从 0 时至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积； $C_{\max}$  = 峰浓度； $t_{1/2}$  = 血浆消除半衰期；CL = 清除率；SD = 标准差。

a. 当按每公斤体重给予 1 单位 (IU/kg) 的因子 IX 时所能产生的体内因子 IX 活性的增量。计算公式为  $(C_{\max} - C_0) / \text{剂量}$ ；其中  $C_{\max}$  是给药后体内因子 IX 的最高活性含量， $C_0$  是基线（给药前）时体内因子 IX 的活性含量。

b. 体内因子 IX 活性的增量以百分比形式表述。

### 儿童患者 ( $\leq 15$ 岁)

19 例 PTPs 儿童患者 (4- 15 岁) 接受了长达 24 个月的药代动力学评估。58 例小于 15 岁 (基线时) 的 PUPs 研究中，至少一次在注射后 30 分钟内 (有或无出血的情况下) 评估因子 IX 活性的增量回收率，在 60 个月内共收集到 202 次增量回收率评估，与来自 PTPs 中的 19 次增量回收率评估进行了合并，并按年龄组在表 11 中进行了总结。在新生儿中有一次增量回收率评估，数值为 0.46 (IU/dL) / (IU/kg)。总体平均增量回收率和凝血因子 IX 消除半衰期分别为 0.7  $\pm$  0.3 (IU/dL) / (IU/kg) 和 20.2  $\pm$  4.0 小时。

**表 11 本品在儿童患者中药代动力学参数**

年龄组	n	增量回收率 (IU/dL)/(IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)
婴儿 (1 个月-2 岁)	33	0.7 $\pm$ 0.4 (0.2, 2.1)	ND
儿童 (2 -12 岁)	61	0.7 $\pm$ 0.2 (0.2, 1.5)	19.8 $\pm$ 4.0 (14, 27) <sup>a</sup>
青少年 (12 -15 岁)	9	0.8 $\pm$ 0.3 (0.4, 1.4)	21.1 $\pm$ 4.5 (15, 28) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> n = 13

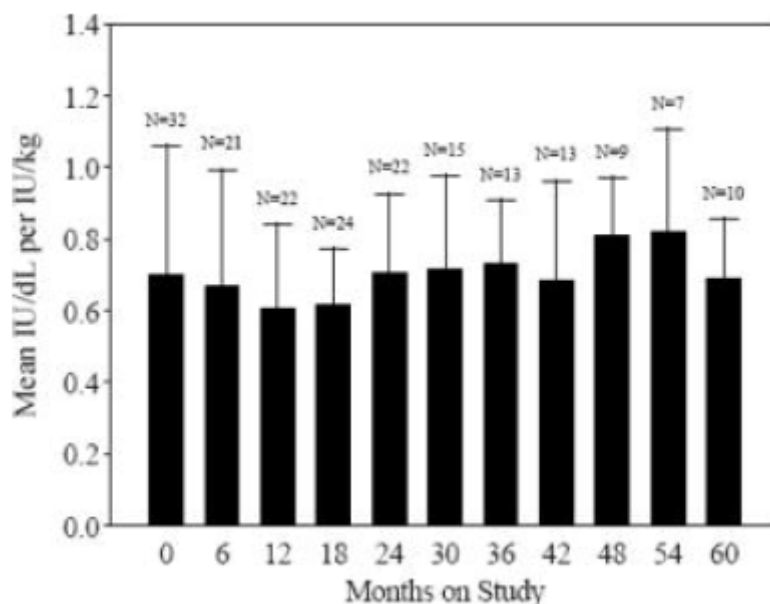
<sup>b</sup> n = 6

数据按平均值±标准差（最小值，最大值）表示。

缩写词：ND = 未测定； $t_{1/2}$  = 终末期消除半衰期。

注：各列不相互排斥；个体患者可能会不只在在一个分类中列出。

57 例 PUPs 在 60 个月内重复进行活性增量回收率检测，结果表明凝血因子 IX 的平均活性增量回收率的值在随访期间未有明显改变，如下图所示。



rFIX平均活性增量回收率随时间的变化

### 中国的药代动力学试验

12 例（4 例 6-12 岁，8 例  $\geq 12$  岁）患者在 10 分钟内单次静脉输注 50 IU/kg（用 0.234%氯化钠稀释液复溶），体内的因子 IX 的平均活性增量回收率在儿童和成人患者中分别为  $0.78 \pm 0.20$  和  $0.82 \pm 0.15$  (IU/dL) / (IU/kg)，平均消除半衰期分别为  $23.6 \pm 1.5$  小时和  $29.6 \pm 5.5$  小时。

本品的药代动力学数据如表 12 所示。

**表 12 血浆中因子 IX 药代动力学参数的描述性总结参数（单位）**

不同年龄组参数的统计学小结

	6 至 12 岁 n=4	$\geq 12$ 岁 n=8
平均值±SD	平均值±SD	平均值±SD

**表 12 血浆中因子 IX 药代动力学参数的描述性总结参数 (单位)**

不同年龄组参数的统计学小结

	6 至 12 岁 n=4 平均值±SD	≥12 岁 n=8 平均值±SD
$C_{max}$ (IU/dL)	38.8 ± 9.92	42.3 ± 7.52
$AUC_{\infty}$ (IU·hr/dL)	784 ± 118	1166 ± 181
$t_{1/2}$ (hr)	23.6 ± 1.5	29.6 ± 5.5
CL (mL/hr/kg)	6.38 ± 1.03	4.29 ± 0.66
增量回收率 <sup>a</sup> (IU/dL)/(IU/kg)	0.78 ± 0.20	0.82 ± 0.15

缩写词： $AUC_{\infty}$  = 从 0 时至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积； $C_{max}$  = 峰浓度； $t_{1/2}$  = 血浆中消除半衰期；CL = 清除率；SD = 标准差。

<sup>a</sup> 当按每公斤体重给予 1 单位 (IU/kg) 的因子 IX 时所能产生的体内因子 IX 活性的增量。计算公式为  $(C_{max} - C_0) / \text{剂量}$ ；其中  $C_{max}$  是给药后体内因子 IX 的最高活性含量， $C_0$  是基线 (给药前) 时体内因子 IX 的活性含量。

**【贮藏】**

于 2~8℃ 避光保存和运输。禁止冷冻。

**【包装】**

本品包装内含：

- 1 个含 250、500、1000 或 2000 IU 重组人凝血因子 IX 冻干粉的药瓶；
- 1 个内含 5 ml 0.234 % 氯化钠稀释液的无菌预充注射器；
- 1 个接合器；
- 1 支无菌静脉输液针。

**【有效期】**

36 个月。

**【执行标准】**

进口药品注册标准 JS20190046

**【进口药品注册证号】**

- 250 IU/瓶：S20120053
- 500 IU/瓶：S20120054
- 1000IU/瓶：S20120055
- 2000 IU/瓶：S20120056

**【药品上市许可持有人】**

名 称：Pfizer Europe MA EEIG  
注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

**【生产企业】**

企业名称：Wyeth Farma S. A.  
生产地址：Autovia del Norte A1, Km 23, desvio Algete, Km 1, San Sebastian de los Reyes 28700 Madrid, 西班牙。

邮政编码：28700

**【国内联系地址】**

联系地址：北京市东城区朝阳门北大街 3-7 号五矿广场 B 座 8-13 层。

邮政编码：100010

电话号码：010-85167000

产品咨询热线：400 910 0055

## 附录

### 配制和复溶

下列操作规程为本品配制和复溶的一般指导。

#### 配制：

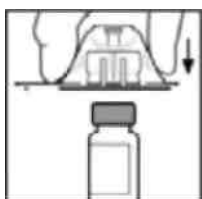
1. 在进行下列操作前须清洗双手。
2. 复溶时采用无菌操作技术（即洁净、无菌）。
3. 打开无菌包后，尽快使用复溶和给药所需的所有物品，尽量减少在空气中不必要的暴露。
4. 汇集：如果输注时需要使用 1 瓶以上的本品，按下述方法对每瓶进行复溶。应移除稀释液注射器，将接合器留在药瓶上，可另用 1 支一次性无菌注射器，如：大容量的路厄旋扣注射器（luer lock syringe），抽取每瓶内的复溶物。直到抽取下一瓶药物时，才可把待抽取药物的稀释液注射器移除，并将大容量路厄旋扣注射器从上一瓶药物中取出插入待抽取药物瓶中。

#### 复溶：

1. 本品若冷藏过，需将本品瓶内的冻干粉和预装稀释液的注射器放置至室温。
2. 移除药瓶上的塑料盖，露出胶塞的中心部位。



3. 用酒精棉或其它消毒溶液擦拭药瓶顶盖部位，自然晾干。消毒后，切勿用手触摸胶塞，并防止胶塞接触任何物体。
4. 揭开接合器的透明塑料包装保护套。**不要将接合器从包装内取出。**
5. 将药瓶放在一个平整的台面上。握住包装内的接合器，放在药瓶上方，用力下压包装，直到接合器的针头刺入瓶塞内。

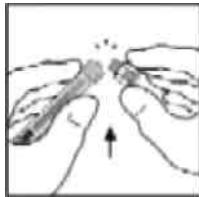


6. 如图所示，抓住稀释液注射器推杆底部，并通过严实推压及旋转将注射器推杆的螺纹端装入注射器柱塞中。在操作过程中避免接触注射器的推杆体部。





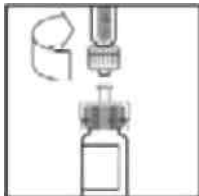
7. 折断注射器护套的穿孔处，从注射器上折下防启塑料尖嘴护套。不要触摸护套内侧或注射器尖部。由于稀释液注射器可能需要用护套重新盖住（如果复溶后的本品不立即使用），因此需将护套倒置放在一个干净、最不易被环境污染的台面上。



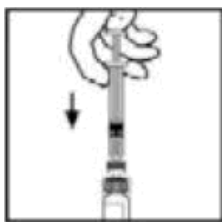
8. 提起接合器的塑料包装并丢弃包装。



9. 将药瓶放在平整的台面上。将注射器尖部插入接合器开口处，顺时针用力旋转推动注射器直到锁定，以便将稀释液注射器连接在接合器上。

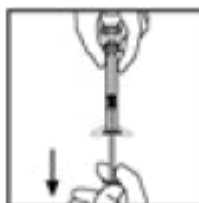


10. 缓慢下压注射器推杆，将所有稀释液注入药瓶内。



11. 保持注射器与接合器相连接，轻轻摇晃瓶内液体，直至冻干粉溶解。

12. 倒置药瓶，缓慢将溶液吸入注射器内。



13. 缓缓地逆时针旋转拔出注射器，将注射器与接合器分离。丢弃接合器与

药瓶。

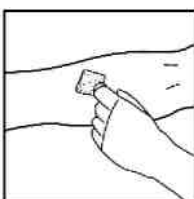
14. 复溶溶液应无色澄明，否则应将此溶液丢弃。如果不立即使用溶液，应重新盖上注射器护套。不要触摸注射器尖部或注射器护套内侧。
15. 将复溶溶液在室温下储存，并在 3 小时内使用。

**注意：**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。

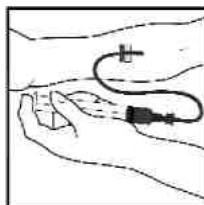
## 给药

本品复溶后仅供静脉注射用。

1. 将注射器连接到包装中所附的静脉输液针的螺旋接口端。
2. 扎好止血带，并用酒精棉擦拭皮肤注射部位。



3. 进行静脉穿刺。将静脉输液针的针头刺入静脉内，取下止血带。本品的复溶溶液应该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。



**注意：**已有关于注射本品后出现静脉输液针导管/注射器内红细胞凝集的报告。未见与该发现有关的不良事件报告。为最大限度降低红细胞凝集的可能性，限制进入导管内的血液量非常重要。血液不应回流入注射器内。如果在导管或注射器内发现红细胞凝集，应丢弃所有材料（包括导管、注射器和本品溶液），另取本品重新给药。

4. 本品注射完毕后，取下并丢弃静脉输液针。将所有未使用的溶液、空瓶及使用过的针头和注射器弃入合适的容器中。

## Document Approval Record

**Document Name:** LLD Recombinant Coagulation Factor IX for Injection - BeneFIX - CHN  
- Chinese

**Document Title:** LLD Recombinant Coagulation Factor IX for Injection - BeneFIX - CHN

<b>Signed By:</b>	<b>Date(GMT)</b>	<b>Signing Capacity</b>
Li, Jing Ran	28-Aug-2020 07:32:42	Regulatory Affairs Approval
LIU, Chen_liuc177	02-Sep-2020 06:30:31	Regulatory Affairs Approval