

核准日期：2018 年 11 月 30 日

修改日期：2020 年 09 月 02 日

2021 年 04 月 30 日

2021 年 05 月 17 日

2021 年 07 月 20 日

2022 年 01 月 11 日

## 艾美赛珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警告：血栓性微血管病和血栓栓塞

在艾美赛珠单抗预防治疗期间，接受了 24 小时或更长时间的活化凝血酶原复合物（aPCC）治疗，且平均累积用量 >100 U/kg/24 小时的患者中，有血栓性微血管病和血栓形成事件的病例报告。尚无艾美赛珠单抗预防治疗期间接受凝血酶原复合物（PCC）治疗的临床经验。除非没有其他治疗选择，否则应避免在艾美赛珠单抗预防治疗期间使用 PCC/aPCC；给予 PCC/aPCC 时，监测血栓性微血管病和血栓事件的发生情况。如果出现相应症状，终止 PCC/aPCC 治疗并暂停艾美赛珠单抗给药。

### 【药品名称】

通用名称：艾美赛珠单抗注射液

商品名称：舒友立乐®；HEMLIBRA®

英文名称：Emicizumab Injection

汉语拼音：Aimeisaizhu Dankang Zhusheye

### 【成份】

活性成份：艾美赛珠单抗

艾美赛珠单抗是一种修饰的人源化 IgG4 单克隆抗体，通过重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢（CHO）细胞中制备，该抗体具有双特异性抗体结构，可桥接凝血因子 IXa 和凝血因子 X。

赋形剂：L-精氨酸，L-组氨酸，L-天冬氨酸，泊洛沙姆 188。

### 【性状】

无色至淡黄色液体。

### 【适应症】

本品适用于以下成人及儿童患者的常规预防治疗，以防止出血或降低出血发作的频率：

存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病（先天性凝血因子 VIII 缺乏）；

或不存在凝血因子 VIII 抑制物的重度 A 型血友病（先天性凝血因子 VIII 缺乏，FVIII<1%）。

### 【规格】

30 mg (1 ml) /瓶，60 mg (0.4 ml) /瓶，105 mg (0.7 ml) /瓶，150 mg (1 ml) /瓶。

### 【用法用量】

#### 概述

本品应在有血友病和/或出血疾病治疗经验的医生指导下使用。

如需用其他生物制品替换，应事先获得处方医师同意。

开始本品治疗前一天应中止旁路制剂治疗（例如：凝血酶原复合物，活化重组人凝血因子 VII）（参见【注意事项】）。在本品治疗的前 7 天内可以继续 FVIII 预防治疗。

#### 推荐剂量

本品仅用于皮下注射。

最初 4 周的推荐剂量为 3 mg/kg，每周一次（负荷剂量），后续的维持剂量为：

- 1.5 mg/kg每周一次，或
- 3 mg/kg每两周一次，或
- 6 mg/kg每四周一次

维持剂量方案应根据医生和患者/照料者对于给药方案的偏好来选择，以提高依从性。

### 治疗过程中的剂量调整

不建议对本品进行剂量调整。

### 遗漏用药

如果没有在预定日期注射本品，则在下一个计划给药日期前尽快给药，然后恢复常规的给药计划。不得增加剂量来弥补遗漏用药。

### 特殊人群

#### 儿童

不建议对儿童患者进行剂量调整（参见【儿童用药】）。

#### 老年人

不建议对 $\geq 65$ 岁患者进行剂量调整（参见【老年用药】）。

#### 肾功能损伤和肝功能损伤

不建议在轻度肾功能损伤或肝功能损伤患者中进行剂量调整。关于艾美赛珠单抗在中度肾功能损伤或肝功能损伤患者中使用的可用数据有限。目前尚未在中、重度肾功能损伤或者重度肝功能损伤患者中对本品进行过研究。

### 给药方法

本品仅用于皮下给药，应在医疗专业人员的指导下使用本品。经过充分规范的皮下注射技术培训并经医生许可后，患者可自行注射本品或由照料者进行注射给药。不建议7岁以下儿童自行给药。

每次注射应选择与前一次注射不同的部位（可选择的注射区域参见说明书文末使用说明）。不可在有痣、疤痕或者皮肤压痛、淤青、发红、发硬或破损的区域进行注射。本品在上臂外侧给药只能由照料者或医疗人员进行。本品治疗过程中，其他皮下注射药品最好选择不同的解剖部位进行注射。

### 使用、操作和处置的特殊说明

本品为无菌溶液，不含防腐剂，无需稀释，可直接皮下注射。

本品为无色至浅黄色溶液。给药前应当目视检查，确保溶液中不含微粒或变色，否则应丢弃。

本品注射液药瓶仅供一次性使用。

需采用注射器、移液针和注射针抽出瓶中的本品溶液，然后进行皮下给药。

本品溶液注射体积不超过 1 mL 时应采用 1 mL 注射器，而注射 1 mL 以上至 2 mL 溶液应采用 2~3 mL 注射器。如果本品处方剂量对应的溶液体积超过 2 mL，需分次注射。

若处方剂量需要同时抽取多支药瓶中药品，请勿在一只注射器中将不同浓度的艾美赛珠单抗注射液混合使用。

本品不含任何抗菌防腐剂，一旦将药品从药瓶转移至注射器中，应立即使用。

本说明书文末附有具体的**使用说明**，*注射器、移液针和注射针的选择，操作前准备，注射部位的选择和准备，注射准备及操作示意以及注射后需注意相关内容详见使用说明*。

## 【不良反应】

### 临床试验

由于各临床试验间差异很大，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率，不能与另一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率直接比较，也可能无法反映其在临床实践中实际观察到的发生率。

以下不良反应(ADR)源于 4 项 III 期临床试验(三项成人和青少年研究[HAVEN 1、HAVEN 3 和 HAVEN 4]和一项儿童研究[HAVEN 2])的汇总数据，共 373 例接受至少一剂艾美赛珠单抗进行常规预防治疗的男性 A 型血友病患者，其中 266 例(71%)为成人患者(≥18 岁)，47 例(13%)为青少年患者(≥12~<18 岁)，55 例(15%)为儿童患者(≥2~<12 岁)，5 例为婴儿(1 个月~<2 岁)。所有研究的中位暴露时间为 34.1 周(范围：0.1~94.3 周)。

在接受至少一剂艾美赛珠单抗治疗的患者中，观察到的发生率≥10%的最常见 ADR 是注射部位反应、头痛和关节痛。

III 期临床试验的汇总分析中，共 3 例(0.8%)接受艾美赛珠单抗预防治疗的患者因 ADR(血栓性微血管病，皮肤坏死同时伴随浅表性血栓性静脉炎和头痛)退出治疗。

下文表 1 按 MedDRA 系统器官分类列出 III 期临床试验汇总分析中接受艾美赛珠单抗治疗患者出现的药物不良反应。各 ADR 的发生频率采用以下分类方式：十分常见(≥1/10)，常见(≥1/100 至<1/10)，以及偶见(≥1/1,000 至<1/100)

表 1 艾美赛珠单抗临床试验汇总分析中的药物不良反应总结

系统器官分类	患者数量	患者百分比	发生频率
--------	------	-------	------

ADR (首选术语, MedDRA)	(N=373)		
<b>全身性疾病及给药部位反应</b>			
注射部位反应	77	21%	十分常见
发热	22	6%	常见
<b>神经系统疾病</b>			
头痛	52	14%	十分常见
<b>胃肠系统疾病</b>			
腹泻	19	5%	常见
<b>肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>			
关节痛	58	16%	十分常见
肌痛	13	4%	常见
<b>血液及淋巴系统疾病</b>			
血栓性微血管病	3	<1%	偶见
<b>感染与侵染类疾病</b>			
海绵窦血栓形成	1	<1%	偶见
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>			
皮肤坏死	1	<1%	偶见
<b>血管与淋巴管类疾病</b>			
浅表性血栓性静脉炎	1	<1%	偶见

### **特殊药物不良反应描述**

在III期临床试验的汇总分析中报告的艾美赛珠单抗最严重药物不良反应为血栓性微血管病（TMA）和血栓形成事件（包括海绵窦血栓形成和浅表静脉血栓形成伴皮肤坏死）（参见【注意事项】）。

### **血栓性微血管病**

III期临床试验的汇总分析中，TMA 事件的整体发生率<1%（3/373），在艾美赛珠单抗治疗期间接受至少一次活化凝血酶原复合物（aPCC）治疗的患者中发生率为9.7%（3/31）。据报告，3例TMA事件（表现为血小板减少、微血管病溶血性贫血和急性肾功能损伤，且这些患者不伴有ADAMTS13活性的重度缺乏）发生前，各患者均在艾美赛珠单抗预防治疗期间接受了24小时或更长时间的aPCC治疗，且平均累积用量>100 U/kg/24小时。其中1例患者在TMA缓解后重新开始艾美赛珠单抗治疗（参见【注意事项】）。

### **血栓形成事件**

III期临床试验的汇总分析中，严重血栓形成事件的整体发生率<1%（2/373），在艾美赛珠单抗治疗期间接受至少一次aPCC治疗的患者中发生率为6.5%（2/31）。据报告，各患者出现血栓形成事件前，在艾美赛珠单抗预防治疗期间均接受了24小时或更长时间的aPCC治疗，且平均累积用量>100 U/kg/24小时。其中1例患者在事件缓解后重新开始艾美赛珠单抗治疗（参见【注意事项】）。

### III期临床试验汇总 aPCC 治疗情况

共已有 82 次 aPCC 治疗事件，其中 8 次事件（10%）aPCC 的平均累计用量超过 100 U/kg/24 小时，持续 24 小时或以上；这 8 次事件中，有 2 次与血栓事件有关，3 次与 TMA 相关（表 2）。其余 aPCC 治疗事件均与 TMA 或血栓事件无关。在所有 aPCC 治疗事件中，68% 为单次输注，剂量 ≤ 100 U/kg。

表 2 III期临床试验汇总分析中 aPCC 治疗情况\*

aPCC 治疗持续时间	24 小时内 aPCC 平均累积剂量 (U/kg/24 小时)		
	< 50	50 – 100	> 100
< 24 小时	9	47	13
24 – 48 小时	0	3	1 <sup>a</sup>
> 48 小时	1	1	7 <sup>a,b</sup>

\* 一次 aPCC 治疗事件被定义为：任何原因下患者接受的间隔时间小于 36 小时的所有 aPCC 治疗。包括所有 aPCC 治疗事件，但不包括最初 7 天内的治疗以及停止艾美赛珠单抗后 30 天内发生的治疗。

<sup>a</sup> 血栓形成事件

<sup>b</sup> 血栓性微血管病

### 注射部位反应

总临床试验中，注射部位反应（ISR）十分常见（21%）。临床试验中观察到的所有 ISR 均为非严重事件，严重程度为轻度至中度，95% 未经治疗即恢复。常见的 ISR 症状是注射部位红斑（11%）、注射部位疼痛（4%）和注射部位瘙痒（3%）。

### 横纹肌溶解

两名成人患者报告了横纹肌溶解，伴有无症状性血清肌酸激酶升高，不伴有相关的肾脏或肌肉骨骼症状。这两名患者的事件均在体力活动增加之后发生。

### 免疫原性

在本品的汇总 III 期临床试验中，出现与艾美赛珠单抗浓度降低相关的中和抗艾美赛珠单抗抗体并不常见。与所有治疗性蛋白相同，艾美赛珠单抗治疗可能诱发免疫应答。在 III 期临床试验的汇总分析中，共有 668 例患者接受了抗艾美赛珠单抗抗体的检测，其中 34 例患者（5.1%）患者的抗艾美赛珠单抗抗体检测结果呈阳性，在 18 例患者（2.7%）中，抗艾美赛珠单抗抗体体外中和。其中，14 例患者的中和抗艾美赛珠单抗抗体未显示出对本品的药代动力学或疗效具有

临床意义的影响，同时在 4 例患者（0.6%）中观察到艾美赛珠单抗的血浆浓度下降。一例产生了具有中和性抗艾美赛珠单抗抗体并且艾美赛珠单抗血浆浓度下降的患者（0.2%）在治疗 5 周后出现疗效丧失（表现为突破性出血），并终止了艾美赛珠单抗治疗。总体而言，具有抗艾美赛珠单抗抗体（包括中和抗体）的患者和无抗艾美赛珠单抗抗体的患者之间的艾美赛珠单抗安全性特性相似（参见【注意事项】）。

上述研究采用酶联免疫吸附法（ELISA）进行抗艾美赛珠单抗抗体检测和/或采用 FVIII 显色测定法检测中和抗艾美赛珠单抗抗体。免疫原性测定结果可能受多种因素的影响，包括测定方法的敏感性和特异性、样本处理、样本采集时间、合并用药和基础疾病。因此，抗艾美赛珠单抗抗体阳性率可能并不适合与其他产品抗药物抗体阳性率进行比较。

### 中国亚组临床研究安全性

在一项 III 期的亚太地区临床研究 HAVEN 5 中，中国亚组报告的总体不良反应的性质和严重程度与艾美赛珠单抗在存在或不存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病患者中的已知安全性特征一致。在 HAVEN 5 试验中，没有报告血栓性微血管病或血栓形成事件。

### 上市后经验

从艾美赛珠单抗上市后监测中发现了以下药物不良反应（见表 3）。按 MedDRA 系统器官分类列出上市后监测中的药物不良反应。

**表 3 上市后监测中的药物不良反应**

系统器官分类	发生频率
ADR（首选术语，MedDRA）	
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
血管性水肿 <sup>a</sup>	偶见
荨麻疹 <sup>b</sup>	常见
皮疹 <sup>b</sup>	常见
<sup>a</sup> 使用临床试验安全性人群在95%置信区间上限估计的发生频率。	
<sup>b</sup> 发生频率来自临床试验数据。	

### 【禁忌】

本品禁用于已知对艾美赛珠单抗或任何辅料过敏的患者。

## 【注意事项】

### 概述

为提高生物制品的可追溯性，应在患者档案中记录（或注明）药品的商品名和批号。

在医疗机构以外进行本品给药时，建议患者/照料者记录药品批号。

### **与艾美赛珠单抗和（活化）凝血酶原复合物相关的血栓性微血管病**

临床试验中，接受艾美赛珠单抗预防治疗的同时，接受活化凝血酶原复合物（aPCC）治疗 24 小时或更长时间且平均累积用量>100 U/kg/24 小时的患者中，观察到血栓性微血管病事件（TMA，参见【不良反应】项下*临床试验*）。TMA 事件的治疗包括支持性治疗，含或不含血浆置换和血液透析。终止 aPCC 给药后一周即观察到 TMA 改善，与非典型溶血性尿毒综合征和典型 TMA（如血栓性血小板减少性紫癜）中所观察到的常见临床病程不同（参见【不良反应】项下*临床试验*）。

尚无艾美赛珠单抗预防治疗期间接受凝血酶原复合物（PCC）治疗的临床经验。基于两者的作用机制和艾美赛珠单抗与 aPCC 合用的临床经验，推测艾美赛珠单抗预防治疗期间接受 PCC 治疗也将增加受试者发生血栓性微血管病的风险。

对于接受艾美赛珠单抗预防治疗的患者，同时给予 aPCC/PCC 时应监测 TMA 的发生。如果临床症状和/或实验室检查结果提示发生 TMA，医生应立即终止 aPCC/PCC 使用，暂停艾美赛珠单抗治疗，并根据临床情况处理。医生和患者/照料者应根据患者个人情况，在 TMA 完全缓解后权衡重新开始艾美赛珠单抗预防治疗的获益和风险。

应尽可能避免在艾美赛珠单抗预防治疗期间接受 aPCC 或 PCC 治疗，如果无法避免，请参见下文旁路制剂给药的剂量推荐。如果患者存在发生 TMA 的高风险因素（例如 TMA 既往病史或家族史）或者正在接受已知为 TMA 风险因素的合并用药（例如环孢素、奎宁、他克莫司），接受本品预防治疗时应谨慎用药。

### **与艾美赛珠单抗和（活化）凝血酶原复合物相关的血栓栓塞事件**

临床试验中，接受艾美赛珠单抗预防治疗的同时，接受 aPCC 治疗 24 小时或更长时间且平均累积用量>100 U/kg/24 小时的患者中，观察到血栓形成事件（参见【不良反应】项下*临床试验*）。所有病例均无须抗凝治疗，这与常规血栓形成事件治疗方法不同。终止 aPCC 治疗后，血栓形成事件即改善或缓解（参见【不良反应】项下*临床试验*）。

尚无艾美赛珠单抗预防治疗期间接受 PCC 治疗的临床经验，推测艾美赛珠单抗预防治疗期间接受 PCC 治疗也将增加受试者发生血栓栓塞事件的风险。



对于接受艾美赛珠单抗预防治疗的患者，同时给予 aPCC/PCC 时应监测血栓栓塞的发生。如果临床症状、影像学检查结果和/或实验室检查结果提示发生血栓形成事件，医生应立即终止 aPCC/PCC 使用，暂停艾美赛珠单抗治疗，并根据临床情况处理。医生和患者/照料者应根据患者个人情况，在血栓形成事件完全缓解后权衡重新开始艾美赛珠单抗预防治疗的获益和风险。

应尽可能避免在艾美赛珠单抗预防治疗期间接受 aPCC 或 PCC 治疗，如果无法避免，请参见下文旁路制剂给药的剂量推荐。

### **接受艾美赛珠单抗预防治疗患者使用旁路制剂的指南**

开始艾美赛珠单抗治疗前一天应终止旁路制剂治疗。

接受艾美赛珠单抗预防治疗前，应充分告知患者合并使用旁路制剂的可能性和风险。如果需要在艾美赛珠单抗预防治疗的同时使用旁路制剂，医生应与患者和/或照料者讨论所用旁路制剂的准确剂量和给药频次。

艾美赛珠单抗可增加患者凝血功能。因此，需要的旁路制剂剂量可能低于未接受艾美赛珠单抗预防治疗时的剂量。旁路制剂的剂量和治疗持续时间也取决于患者的出血部位、程度，以及临床状况。

**活化凝血酶原复合物（aPCC）：**除非没有其他治疗选择，否则应避免使用 aPCC。如果接受艾美赛珠单抗预防治疗的患者需要 aPCC 治疗，则起始剂量不得超过 50 U/kg，并应进行严密的实验室监测（包括但不限于肾功能、血小板计数和血栓相关检查）。如果起始剂量 50 U/kg 的 aPCC 无法控制出血，应在医学指导或监督下给予额外剂量的 aPCC，但治疗最初 24 小时内 aPCC 总剂量不得超过 100 U/kg。治疗最初 24 小时内，需要的 aPCC 剂量如果高于最大剂量 100 U/kg，主治医师必须仔细权衡 TMA、血栓栓塞风险和出血风险。

**凝血酶原复合物（PCC）：**目前在临床试验和上市后使用中尚无艾美赛珠单抗与 PCC 合用的临床经验，应避免接受艾美赛珠单抗的患者同时接受 PCC 治疗。如果 PCC 是患者唯一的可选择治疗，应前往专门的血友病治疗中心接受治疗，同时严密监测，注意有无血栓栓塞事件或血栓性微血管病的发生。

**活化重组人 FVII（rFVIIa）：**临床试验中，接受艾美赛珠单抗预防治疗患者仅使用 rFVIIa 时，未观察到 TMA 或血栓形成事件。

终止艾美赛珠单抗预防治疗后，应该遵循旁路制剂给药的剂量指南至少 6 个月（参见【药代动力学】，清除）。

### **免疫原性**

在临床试验中，少数接受本品治疗的患者报告了抗艾美赛珠单抗抗体。大多数发现具有抗

艾美赛珠单抗抗体的患者未出现艾美赛珠单抗血浆浓度变化或出血事件增加；但是，在罕见（ $\geq 1/1,000$  至  $<1/100$ ）病例中，存在伴有艾美赛珠单抗浓度降低的中和抗艾美赛珠单抗抗体可能与疗效丧失相关（请参见【不良反应】的临床试验和免疫原性章节）。

如果临床上出现疗效丧失的临床体征（例如，突破性出血事件增加），应及时寻求医生的评价以评估病因，并应考虑可能的治疗改变。

### 影响实验室凝血试验结果

艾美赛珠单抗可恢复缺失的活化凝血因子 VIII（FVIIIa）的 tenase 辅因子活性，因此会影响基于内源性凝血途径的实验室检查，包括活化凝血时间（ACT）、活化部分凝血活酶时间（aPTT）测定结果，以及所有以 aPTT 为基础的测定结果，如一期法凝血因子 VIII 活性测定（参见下文表 4）。因此，接受艾美赛珠单抗治疗的患者，不可以依据基于内源性凝血途径的实验室检查结果监测艾美赛珠单抗活性、确定凝血因子替代治疗或抗凝剂剂量，或测定凝血因子 VIII 抑制物滴度。受艾美赛珠单抗影响和不受艾美赛珠单抗影响的实验室检查参见下文表 4。

**表 4 受和不受艾美赛珠单抗影响的凝血试验结果**

受艾美赛珠单抗影响的结果	不受艾美赛珠单抗影响的结果
活化部分凝血活酶时间（aPTT） Bethesda 法测定的 FVIII 抑制物滴度（凝血法） 以 aPTT 为基础的一期法单因子测定（如 FVIII 活性） 以 aPTT 为基础的活化蛋白 C 抵抗（APC-R） 活化凝血时间（ACT）	Bethesda 法测定的 FVIII 抑制物滴度（牛凝血酶显色法） 凝血酶时间（TT） 以凝血酶原时间（PT）为基础的一期法单因子测定 显色法单因子测定（FVIII 除外）* 免疫法测定（如 ELISA、比浊法） 凝血因子的遗传学检测（如凝血因子 V Leiden, 凝血酶原 20210）
*关于显色法 FVIII 活性测定的内容见本章节后续文字内容。	

显色法测定 FVIII 活性可采用人或牛凝血蛋白进行。含人凝血因子的测定方法受艾美赛珠单抗影响，可能高估艾美赛珠单抗的临床止血效果。相反，含牛凝血因子的测定方法对艾美赛珠单抗不敏感（未测到活性），可用于监测内源性或输注外源性 FVIII 的活性，或测定抗 FVIII 抑制物滴度。

存在 FVIII 抑制物的情况下，艾美赛珠单抗仍具有活性，所以在使用 Bethesda 凝血法测定 FVIII 抑制功能时，将产生假阴性结果。因此，可以采用牛血清 Bethesda 显色法测定 FVIII 活性，该方法对艾美赛珠单抗不敏感。

由于艾美赛珠单抗的半衰期较长，以上对凝血试验结果的影响可能最长持续至末次给药后 6 个月（参见【药代动力学】，清除）。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 避孕

育龄期女性在艾美赛珠单抗治疗期间，以及停止艾美赛珠单抗治疗后至少 6 个月内，应当使用有效的避孕措施。

### 妊娠

尚未在妊娠妇女中进行艾美赛珠单抗的临床研究，未明确药物是否会造成重大出生缺陷和流产。艾美赛珠单抗尚未开展动物生殖研究。目前尚不明确妊娠女性接受艾美赛珠单抗治疗是否可能危害胎儿，或影响生殖能力。妊娠和产后阶段血栓形成风险增加，且多种妊娠并发症与弥散性血管内凝血（DIC）发生相关。只有当母体潜在获益大于胎儿潜在风险时，才应在妊娠期使用艾美赛珠单抗。

### 临产与分娩

目前尚未明确艾美赛珠单抗在临产与分娩时的用药安全性。

### 哺乳期用药

目前尚不清楚艾美赛珠单抗是否分泌至人乳。尚未开展评估艾美赛珠单抗对乳汁分泌影响，或乳汁中是否含有艾美赛珠单抗的研究。已知人乳中存在人 IgG，因此应全面考虑哺乳给婴儿带来的发育、健康获益，母亲对艾美赛珠单抗的临床需求，以及艾美赛珠单抗或母亲潜在状况对哺乳期婴儿造成的任何潜在不良影响。

### 生育力

目前尚无本品对人类生育力影响的数据。因此，本品对男性和女性生育力的影响尚不明确。

## 【儿童用药】

已经在儿童患者中确立了艾美赛珠单抗的安全性和有效性。两项随机试验（HAVEN 3 和 HAVEN 1）和两项单臂试验（HAVEN 4 和 HAVEN 2）支持艾美赛珠单抗用于存在或不存在 FVIII 抑制物的 A 型血友病儿童患者。

这四项临床研究包括 107 例在以下年龄组的儿童患者：47 例青少年（12 岁至<18 岁）、55 例儿童（2 岁至<12 岁）和 5 例婴儿（1 个月至<2 岁）（参见【临床试验】）。安全性和有效性数据与成人患者一致。

儿童患者接受艾美赛珠单抗治疗的不良反应类型与 A 型血友病成人患者基本相似（参见【不良反应】）。

在不同年龄段患者中，按同等基于体重剂量给药，艾美赛珠单抗的稳态血浆谷浓度相似（参见【药代动力学】）。

### 【老年用药】

尚未专门研究艾美赛珠单抗在老年患者中的安全性和有效性。艾美赛珠单抗临床研究包括了 13 例 65 岁及以上的患者（无受试者年龄大于 77 岁）。相对生物利用度随着年龄的增长而降低，但在< 65 岁和≥ 65 岁的患者之间，艾美赛珠单抗药代动力学未观察到具有临床意义的差异（参见【药代动力学】）。

临床研究中尚未纳入足够的 65 岁以上患者，来确定是否与年轻患者的应答不同。报告的临床用药经验未发现老年患者和年轻患者的疗效存在差异。

### 【药物相互作用】

艾美赛珠单抗尚未进行充分或良好对照的药物相互作用研究。

临床经验表明艾美赛珠单抗与 aPCC 之间存在药物相互作用（见【注意事项】及【不良反应】项下*临床试验*）。

临床前实验提示，艾美赛珠单抗与 rFVIIa 或 FVIII 联合给药，可能引起血液高凝状态。艾美赛珠单抗可增强凝血功能，因此治疗出血所需的凝血因子剂量可能低于未使用艾美赛珠单抗预防时的剂量。

### 【药物过量】

艾美赛珠单抗药物过量的经验有限。意外的药物过量可能导致血液高凝状态。

患者如果接受了意外的过量药物，应立即联系医生，并接受密切监测。

## 【临床试验】

在四项临床研究[三项成人和青少年研究（HAVEN 3、HAVEN 1 和 HAVEN 4）和一项儿童研究（HAVEN 2）]中评估了存在或不存在 FVIII 抑制物的 A 型血友病患者接受艾美赛珠单抗进行常规预防治疗的有效性。

### 在成人和青少年中的临床研究

#### HAVEN 3 – 不存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病患者

HAVEN 3 研究是一项随机、多中心、开放性、III 期临床试验，在 152 例不存在凝血因子 VIII 抑制物，既往接受凝血因子 VIII 按需或预防性治疗的成人和青少年男性（年龄≥ 12 岁且≥ 40 kg）A 型血友病患者中进行。患者被随机分配至艾美赛珠单抗预防治疗组（A 组、B 组、D 组）或无预防治疗组（C 组），其中接受艾美赛珠单抗预防治疗组的患者在前四周内每周一次接受 3 mg/kg 艾美赛珠单抗皮下注射，之后接受每周一次 1.5 mg/kg（A 和 D 组）或每两周一次 3 mg/kg（B 组）；无预防性治疗组（C 组）的患者在完成至少 24 周无预防治疗后，可转换为艾美赛珠单抗（每两周一次 3 mg/kg）治疗。如出现两次或更多次符合规定出血类型（即在稳态下发生自发性和临床显著的出血），对于 A 和 B 组的患者，24 周后允许剂量上调至 3 mg/kg 每周一次；D 组患者在发生第二次符合规定类型的出血后可上调剂量。在进行分析时，5 名患者接受上调后的维持剂量。

既往接受凝血因子 VIII 按需治疗的 89 名患者以 2:2:1 的比例随机接受艾美赛珠单抗每周一次（A 组；N = 36）、艾美赛珠单抗每两周一次（B 组；N = 35）或无预防性治疗（C 组；N = 18），并按既往 24 周的出血率（<9 或≥9）分层。63 名既往接受过预防性 FVIII 治疗的患者被纳入 D 组，以接受艾美赛珠单抗（每周一次 1.5 mg/kg）。

该研究的主要目的是以需要凝血因子治疗的出血次数为评价指标，评估既往接受凝血因子 VIII 按需治疗的患者中，艾美赛珠单抗预防治疗每周一次（A 组）或每两周一次（B 组）相比不进行预防治疗（C 组）的有效性。该研究的其他目的包括通过对 A 组或 B 组与 C 组进行比较，评估艾美赛珠单抗预防治疗在减少所有出血次数、自发出血次数、关节出血次数和靶关节出血次数的有效性（见表 5）；并使用偏好调查对患者治疗偏好进行评估。

在入选前参加非干预性研究（NIS）的患者（D 组）中，艾美赛珠单抗预防的疗效也与既往预防性凝血因子 VIII 治疗进行比较（见表 6）。只有来自 NIS 的患者被纳入此比较，因为出血和治疗数据采集与 HAVEN 3 中数据采集的细分程度相同。

下表 5 对艾美赛珠单抗预防组与无预防组接受治疗的出血率、所有出血率、接受治疗的自发性出血率、接受治疗的关节出血率和接受治疗的靶关节出血率进行了比较。

**表 5 HAVEN 3: 艾美赛珠单抗预防治疗组与无预防治疗组相比，年龄≥12 岁且不存在凝血**

因子 VIII 抑制物患者的年化出血率

终点	C组： 无预防治疗 (N = 18)	A组： 艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg 每周一次 (N = 36)	B组： 艾美赛珠单抗 3 mg/kg 每两周一次 (N = 35)
<b>接受治疗的出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	38.2(22.9; 63.8)	1.5(0.9; 2.5)	1.3(0.8; 2.3)
降低% (95% CI), P值	NA	96% (92.5%; 98.0%), < 0.0001	97% (93.4%; 98.3%), < 0.0001
0次出血的患者% (95% CI)	0.0(0.0; 18.5)	55.6(38.1; 72.1)	60.0(42.1; 76.1)
中位ABR (IQR)	40.4(25.3; 56.7)	0(0; 2.5)	0(0; 1.9)
<b>所有出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	47.6(28.5; 79.6)	2.5(1.6; 3.9)	2.6(1.6; 4.3)
降低% (95% CI), P值	NA	95% (90.1%; 97%), <0.0001	94% (89.7%; 97%), <0.0001
0次出血的患者% (95% CI)	0 (0.0; 18.5)	50(32.9; 67.1)	40(23.9; 57.9)
中位ABR (IQR)	46.9(26.1; 73.9)	0.6(0; 3.9)	1.6(0; 4.0)
<b>接受治疗的自发性出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	15.6(7.6; 31.9)	1.0(0.5; 1.9)	0.3(0.1; 0.8)
降低% (95% CI), P值	NA	94% (84.9%; 97.5%), <0.0001	98% (94.4%; 99.4%), <0.0001
0次出血的患者% (95% CI)	22.2(6.4; 47.6)	66.7(49.0; 81.4)	88.6(73.3; 96.8)
中位ABR (IQR)	10.8(2.1; 26.0)	0(0; 1.3)	0(0; 0)
<b>接受治疗的关节出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	26.5(14.67; 47.79)	1.1(0.59; 1.89)	0.9(0.44; 1.67)
降低% (95% CI), P值	NA	96% (91.5%; 98.1%), <0.0001	97% (93%; 98.5%), <0.0001
0次出血的患者% (95% CI)	0(0; 18.5)	58.3(40.8; 74.5)	74.3(56.7; 87.5)
中位ABR (IQR)	21.3(14.5; 41.3)	0(0; 1.9)	0(0; 1.3)
<b>接受治疗的靶关节出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	13.0(5.2; 32.3)	0.6(0.3; 1.4)	0.7(0.3; 1.6)
降低% (95% CI), P值	NA	95% (85.7%; 98.4%), <0.0001	95% (85.3%; 98.2%), <0.0001
0次出血的患者% (95% CI)	27.8(9.7; 53.5)	69.4(51.9; 83.7)	77.1(59.9; 89.6)
中位ABR (IQR)	12.8(0; 39.1)	0(0; 1.4)	0(0; 0)
ABR= 年化出血率; CI= 置信区间; IQR=四分位距, 第25百分位数至第75百分位数; NA =不适用 <sup>a</sup> 基于负二项回归模型。			

在 HAVEN 3 临床研究的患者自身比较分析中, 艾美赛珠单抗预防与入选前在 NIS 中采集

的既往 FVIII 预防相比，接受治疗的出血率降低（68%），并具有统计学意义（ $p < 0.0001$ ）（见表 6）。

**表 6 HAVEN 3: 艾美赛珠单抗预防治疗与既往凝血因子 VIII 预防治疗相比的年化出血率（接受治疗的出血）的患者自身比较**

终点	D 组 <sup>NIS</sup> : 既往接受预防性 FVIII 治疗 (N=48)	D 组: 艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg, 每周一次 (N=48)
中位有效周期 (周)	30.1	33.7
<b>接受治疗的出血</b>		
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	4.8 (3.2; 7.1)	1.5 (1; 2.3)
降低% (95% CI), P 值	68% (48.6%; 80.5%), <0.0001	
0 次出血的患者% (95% CI)	39.6 (25.8; 54.7)	54.2 (39.2; 68.6)
中位 ABR (IQR)	1.8 (0; 7.6)	0 (0; 2.1)
ABR= 年化出血率; CI= 置信区间; IQR=四分位距, 第 25 百分位数至第 75 百分位数; <sup>a</sup> 基于负二项回归模型。		

### **HAVEN 1- 存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病患者**

HAVEN 1 是一项随机、多中心、开放标签的临床研究，该研究入选了 109 例存在凝血因子 VIII 抑制物的青少年和成人（年龄≥12 岁并≥40 kg）男性 A 型血友病患者，所有患者既往均按需或预防性接受旁路制剂治疗。这项研究中，A、C、D 组患者接受每周一次艾美赛珠单抗预防治疗（初始 4 周 3 mg/kg 每周一次，继之以 1.5 mg/kg 每周一次），B 组无预防治疗。随机分配至 B 组的患者在结束至少 24 周无预防治疗期后可转换为艾美赛珠单抗预防治疗。进行 24 周艾美赛珠单抗预防治疗后，对于出现两次或更多次符合规定出血类型（即在稳态下发生≥2 次自发性且具有临床意义的出血）的患者，允许上调剂量至 3 mg/kg 每周一次。研究过程中，2 例患者的维持治疗剂量上调至 3 mg/kg 每周一次。

共 53 例既往接受旁路制剂按需治疗的患者按 2:1 比例进行随机分配，接受艾美赛珠单抗预防治疗（A 组）或不接受预防治疗（B 组），随机分层因素为入组前 24 周内的出血次数（<9 次或≥9 次）。随机分配至 B 组的患者在完成至少 24 周无预防治疗期后可转为艾美赛珠单抗预防治疗。

共 49 例既往接受过旁路制剂预防治疗的患者被分配至 C 组，接受艾美赛珠单抗预防治疗。7 例在入组前参加过非干预性研究（NIS），但未能在 A 组和 B 组关闭前入组研究 HAVEN 1，且既往接受旁路制剂按需治疗的患者入组 D 组，接受艾美赛珠单抗预防治疗。

此研究的主要目的是，在既往接受按需旁路制剂治疗的患者中，评价研究期间（最短 24 周，或至终止治疗的日期）每周一次艾美赛珠单抗预防治疗相比无预防治疗（A 组 vs. B 组）在需要

凝血因子治疗的出血次数方面的治疗效果。A 组与 B 组随机比较的其他次要目的为比较每周一次艾美赛珠单抗预防治疗在减少所有出血、自发性出血、关节出血和靶关节出血次数方面的有效性（见表 7），以及评估患者报告的健康相关生活质量（HRQoL）和健康状况（见表 10）。

此研究还在入组前参加 NIS 的患者中通过与既往旁路制剂按需治疗（A 组）和预防性治疗（C 组）进行比较，评价了每周一次艾美赛珠单抗预防治疗的有效性。仅对既往完成了 NIS 的患者进行此比较，因为 NIS 与 HAVEN1 研究采用相同的细分程度进行出血和治疗数据的收集。

表 7 中显示了艾美赛珠单抗预防治疗与无预防治疗对于接受治疗的出血率、所有出血率、接受治疗的自发出血率、接受治疗的关节出血率和接受治疗的靶关节出血率的疗效结果比较。

**表 7 HAVEN 1: 存在凝血因子 VIII 抑制物的患者 (≥12 岁) 中, 艾美赛珠单抗预防治疗与无预防治疗的年化出血率**

研究终点	A 组: 艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg 每周一次	B 组: 无预防治疗
	N=35	N=18
<b>接受治疗的出血</b>		
ABR (95% CI)	2.9 (1.7; 5.0)	23.3 (12.3; 43.9)
降低% (95% CI), P 值	87% (72.3%; 94.3%), <0.0001	
0 次出血的患者% (95% CI)	62.9 (44.9; 78.5)	5.6 (0.1; 27.3)
中位 ABR (IQR)	0 (0; 3.7)	18.8 (13.0; 35.1)
<b>所有出血</b>		
ABR (95% CI)	5.5 (3.6; 8.6)	28.3 (16.8; 47.8)
降低% (95% CI), P 值	80% (62.5%; 89.8%), <0.0001	
0 次出血的患者% (95% CI)	37.1 (21.5; 55.1)	5.6 (0.1; 27.3)
中位 ABR (IQR)	2 (0; 9.9)	30.2 (18.3; 39.4)
<b>接受治疗的自发性出血</b>		
ABR (95% CI)	1.3 (0.7; 2.2)	16.8 (9.9; 28.3)
降低% (95% CI), P 值	92% (84.6%; 96.3%), <0.0001	
0 次出血的患者% (95% CI)	68.6 (50.7; 83.1)	11.1 (1.4; 34.7)
中位 ABR (IQR)	0 (0; 3.3)	15.2 (6.6; 30.4)
<b>接受治疗的关节出血</b>		
ABR (95% CI)	0.8 (0.3; 2.2)	6.7 (2.0; 22.4)
降低% (95% CI), P 值	89% (48%; 97.5%), 0.0050	
0 次出血的患者% (95% CI)	85.7 (69.7; 95.2)	50.0 (26.0; 74.0)
中位 ABR (IQR)	0 (0; 0)	1 (0; 14.4)
<b>接受治疗的靶关节出血</b>		
ABR (95% CI)	0.1 (0.03; 0.6)	3.0 (1.0; 9.1)
降低% (95% CI), P 值	95% (77.3%; 99.1%), 0.0002	
0 次出血的患者% (95% CI)	94.3 (80.8; 99.3)	50.0 (26.0; 74.0)



中位 ABR (IQR)	0 (0; 0)	1 (0; 6.5)
置信区间来自负二项回归 (NBR) 模型计算, P 值根据分层 Wald 检验计算 (比较特定组之间的出血率)。 B 组: 仅包括患者未进行预防治疗期间的数据。 出血定义基于国际血栓与止血学会 (ISTH) 标准。 接受治疗的出血: 采用旁路制剂治疗的出血。 所有出血: 采用和未采用旁路制剂治疗的出血。 对于上调剂量的患者, 仅包括上调剂量前的数据。 患者接受艾美赛珠单抗治疗的起始负荷剂量为 3 mg/kg/周, 采用此剂量持续给药 4 周。 ABR= 年化出血率; CI= 置信区间; IQR=四分位距, 第 25 百分位数至第 75 百分位数		

表 8 在 HAVEN 1 中使用 12 周治疗间隔进行其他分析, 以评估直到第 72 周时, 艾美赛珠单抗预防对出血的长期控制。表 8 中显示了描述性平均 ABR。

**表 8 HAVEN 1: 存在凝血因子 VIII 抑制物的年龄≥12 岁的患者中给予艾美赛珠单抗预防治疗的每 12 周间隔的年化出血率**

	艾美赛珠单抗治疗开始后的时间间隔 (周)					
	1 – 12 (N = 109)	13 – 24 (N = 108)	25 – 36 (N = 93)	37 – 48 (N = 93)	49 – 60 (N = 57)	61 – 72 (N = 42)
<b>接受治疗的出血</b>						
平均 ABR (95% CI)	3.9(1.1;10.2)	2.2(0;7.6)	0.9(0; 5.5)	0.4(0; 4.4)	0.5(0; 4.7)	0.6(0; 4.9)

在 HAVEN 1 临床研究的患者自身比较分析中, 艾美赛珠单抗预防与入选前在 NIS 中采集的既往旁路药物预防相比, 接受治疗的出血率出现统计学显著性地降低 (79%, p=0.0003) (见表 9)。

**表 9 HAVEN 1: 艾美赛珠单抗预防治疗与既往旁路药物预防治疗的年化出血率 (接受治疗的出血) 的患者自身比较**

研究终点	C 组: 艾美赛珠单抗预防治疗	C 组 <sub>NIS</sub> : 既往接受过预防性旁路制剂治疗
	N=24	N=24
中位有效周期 (每周)	30.1	32.1
<b>接受治疗的出血</b>		
ABR (95% CI)	3.3 (1.3; 8.1)	15.7 (11.1; 22.3)
降低%(95% CI), P 值	79% (51.4%; 91.1%), 0.0003	
0 次出血的患者% (95% CI)	70.8 (48.9; 87.4)	12.5 (2.7; 32.4)
中位 ABR (IQR)	0 (0; 2.2)	12.0 (5.7; 24.2)
置信区间根据负二项回归 (NBR) 模型计算, P 值根据分层 Wald 检验计算 (比较特定组之间的出血率)。 患者自身比较数据来自非干预性研究 (NIS) BH29768。 仅纳入同时参加了 NIS BH29768 和研究 HAVEN 1 的患者。 对于上调剂量的患者, 仅包括上调剂量前的数据。 接受治疗的出血: 采用旁路制剂治疗的出血。		

出血定义基于国际血栓与止血学会（ISTH）标准。  
 ABR= 年化出血率；CI= 置信区间； IQR=四分位距，第 25 百分位数至第 75 百分位数

### HAVEN 1 中的健康相关结局

研究 HAVEN 1 中，在第 25 周时，采用 Haem-A-QoL 问卷，评价≥18 岁患者的健康相关生活质量（HRQoL）（参见表 10）。Haem-A-QoL 是一种有效且可靠的 HRQoL 测量工具。

**表 10 HAVEN 1：存在 VIII 因子抑制物的患者（≥18 岁）中，艾美赛珠单抗预防治疗与无预防治疗的第 25 周的 Haem-A-QoL 身体健康评分变化**

第 25 周的 Haem-A-QoL 评分	A 组：艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg (n=31)	B 组：无预防治疗 (n=16)
<b>总评分（范围 0 至 100）</b>		
n	25 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>
校正均值	29.2	43.2
校正均值差异（95% CI）	14.0 (5.6; 22.5)	
P 值	0.0019	
<b>身体健康状态</b>		
n	25 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>
校正均值	32.6	54.2
校正均值差异（95% CI）	21.6 (7.9; 35.2)	
P 值	0.0029	
B 组：仅包括患者无预防治疗期间的数据。 对于上调剂量的患者，仅包括上调剂量前的数据。 评分低说明 HRQoL 结果更佳。 <sup>a</sup> 具有临床意义的差异：总评分：7 分；身体健康状态：10 分。 <sup>a</sup> 仅 ≥18 岁患者填写 Haem-A-QoL 问卷。		

### HAVEN 4 – 存在或不存凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病患者

在一项单臂、多中心、III 期临床试验中对艾美赛珠单抗进行了研究，该研究入选了 41 例存在或不存凝血因子 VIII 抑制物的青少年和成人（≥12 岁并且≥40 kg）男性 A 型血友病患者，所有患者既往均按需或预防性接受凝血因子 VIII 或旁路制剂治疗。患者接受艾美赛珠单抗预防治疗 - 3 mg/kg 每周一次，持续 4 周，继之以 6 mg/kg 每 4 周一次。

该研究的主要目的是基于接受治疗的出血次数，评估每 4 周一次给予艾美赛珠单抗预防治疗在维持适当的出血控制方面的有效性。其他目的是评估艾美赛珠单抗预防治疗对所有出血、接受治疗的自发性出血、接受治疗的关节出血和接受治疗的靶关节出血的临床疗效（见表 11）。患者治疗偏好也使用偏好调查进行评估。

以下总结了 HAVEN 4 临床研究的疗效结果。评估 41 例 ≥ 12 岁的患者中，中位观察时间 25.6 周（范围 24.1-29.4 周）内的疗效。表 11 显示了每 4 周一次治疗的接受治疗的出血、所有出血、接受治疗的自发性出血、接受治疗的关节出血和接受治疗的靶关节出血的疗效结果。

**表 11 HAVEN 4: 年龄≥12 岁且存在或不存在凝血因子 VIII 抑制物的患者中艾美赛珠单抗预防治疗的年化出血率**

终点	艾美赛珠单抗 6 mg/kg Q4W		
	<sup>a</sup> ABR (95% CI)	<sup>b</sup> 中位 ABR (IQR)	无出血的百分比 (95% CI)
N=	41	41	41
接受治疗的出血	2.4 (1.4; 4.3)	0 (0; 2.1)	56.1 (39.7; 71.5)
所有出血	4.5 (3.1; 6.6)	2.1 (0; 5.9)	29.3 (16.1; 45.5)
接受治疗的自发性出血	0.6 (0.3; 1.5)	0 (0; 0)	82.9 (67.9; 92.8)
接受治疗的关节出血	1.7 (0.8; 3.7)	0 (0; 1.9)	70.7 (54.5; 83.9)
接受治疗的靶关节出血	1.0 (0.3; 3.3)	0 (0; 0)	85.4 (70.8; 94.4)
<sup>a</sup> 用负二项式回归 (NBR) 模型计算。 <sup>b</sup> 计算所得的 ABR 基于 ISTH 标准调整出血定义。 接受治疗的出血: 用 FVIII 或 rFVIIa 治疗的出血 所有出血: 接受治疗的出血和未用 FVIII 或 rFVIIa 治疗的出血。 暴露艾美赛珠单抗的患者开始负荷剂量 3 mg/kg/周, 为期 4 周。 ABR=年化出血率; CI=置信区间; IQR=四分位距, 第 25 百分位数至第 75 百分位数; Q4W =每 4 周一次预防			

## HAVEN 5——亚太地区临床研究

HAVEN 5 研究是一项在 70 例既往接受旁路制剂或 FVIII 按需治疗的存在或不存在 FVIII 抑制物的成人和青少年 (年龄 ≥12 岁且 ≥40 kg) 男性 A 型血友病患者中开展的随机、多中心、开放性、III 期临床研究。患者接受皮下注射艾美赛珠单抗, 前 4 周 3 mg/kg 每周一次, 随后 1.5 mg/kg 每周一次 (A 组) 或 6 mg/kg 每 4 周一次 (B 组), 或不进行预防治疗 (C 组)。C 组患者在完成至少 24 周的无预防治疗后, 可转换为艾美赛珠单抗 (6 mg/kg, 每 4 周一次) 预防治疗。在 A 组和 B 组中, 发生 2 次或 2 次以上符合规定出血类型 (稳态下发生 ≥2 次自发性且具有临床意义的出血) 的患者, 24 周后允许将剂量上调至 3 mg/kg 每周一次。在分析时, 1 例患者将维持剂量进行了上调。

70 例既往接受过旁路制剂或 FVIII 按需治疗的患者按 2:2:1 的比例随机接受艾美赛珠单抗每周一次 (A 组; N=29)、每 4 周一次 (B 组; N=27) 或无预防治疗 (C 组; N=14), 并按照之前 24 周的出血率 (<9 或 ≥9) 进行分层。

本研究的主要目的是以需要凝血因子治疗的出血次数为评估指标, 在既往接受旁路制剂或 FVIII 按需治疗的患者中, 评价比较艾美赛珠单抗每周一次 (A 组) 或每 4 周一次 (B 组) 预防性治疗与无预防性治疗 (C 组) 相比的有效性。研究的其他目的包括通

过对 A 组或 B 组与 C 组进行比较，评估艾美赛珠单抗预防治疗在减少所有出血、自发性出血、关节出血和靶关节出血数量方面的有效性。

在接受治疗的出血、所有出血、接受治疗的自发性出血、接受治疗的关节出血和接受治疗的靶关节出血的发生率方面，艾美赛珠单抗预防治疗与无预防治疗相比的有效性结果参见下表 12。

**表 12 HAVEN 5：在存在/不存在凝血因子 VIII 抑制物的≥12 岁患者中艾美赛珠单抗预防治疗组与无预防治疗组的年化出血率**

终点	C 组： 无预防治疗 (N = 14)	A 组： 艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg 每周一次 (N = 29)	B 组： 艾美赛珠单抗 6 mg/kg 每 4 周一次(N = 27)
<b>接受治疗的出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	27.0 (13.3; 54.9)	1.0 (0.5; 1.9)	1.0 (0.5; 1.8)
降低% (95% CI), p 值	NA	96% (91.6%; 98.4%), <0.0001	96% (91.8%; 98.5%), <0.0001
0 次出血的患者% (95% CI)	7.1 (0.2; 33.9)	65.5 (45.7; 82.1)	55.6 (35.3; 74.5)
中位 ABR (IQR)	45.3 (21.7; 70.5)	0 (0; 1.2)	0 (0; 2.3)
<b>所有出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	41.1 (26.4; 64.2)	1.9 (1.2; 3.0)	2.1 (1.3; 3.2)
降低% (95% CI), p 值	NA	95% (91.6%; 97.4%), <0.0001	95% (90.8%; 97.2%), <0.0001
0 次出血的患者% (95% CI)	0 (0.0; 23.2)	37.9 (20.7; 57.7)	33.3 (16.5; 54.0)
中位 ABR (IQR)	56.7 (26.1; 70.8)	1.5 (0; 4.2)	1.9 (0; 5.6)
<b>接受治疗的自发性出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	23.6 (9.3; 60.0)	0.4 (0.2; 1.0)	0.5 (0.2; 1.1)
降低% (95% CI), p 值	NA	98% (94.7%; 99.4%), <0.0001	98% (94.1%; 99.3%), <0.0001
0 次出血的患者% (95% CI)	14.3 (1.8; 42.8)	82.8 (64.2; 94.2)	74.1 (53.7; 88.9)
中位 ABR (IQR)	21.8 (6.5; 52.2)	0 (0; 0)	0 (0; 1.0)
<b>接受治疗的关节出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	17.7 (8.3; 37.6)	0.7 (0.4; 1.5)	0.6 (0.3; 1.2)
降低% (95% CI), p 值	NA	96% (89.8%; 98.3%), <0.0001	97% (91.6%; 98.7%), <0.0001
发生 0 次出血的患者% (95% CI)	7.1 (0.2; 33.9)	75.9 (56.5; 89.7)	59.3 (38.8; 77.6)
中位 ABR (IQR)	10.9 (8.7; 50.0)	0 (0; 0)	0 (0; 1.4)
<b>接受治疗的靶关节出血</b>			
ABR (95% CI) <sup>a</sup>	8.6 (3.2; 23.4)	0.4 (0.2; 1.1)	0.3 (0.1; 0.9)
降低% (95% CI), p 值	NA	95% (83.7%; 98.4%), <0.0001	96% (87.8%; 98.9%), <0.0001
0 次出血的患者% (95% CI)	28.6 (8.4; 58.1)	82.8 (64.2; 94.2)	70.4 (49.8; 86.2)
中位 ABR (IQR)	6.5 (0; 19.7)	0 (0; 0)	0 (0; 1.1)
ABR = 年化出血率; CI = 置信区间; IQR = 四分位距, 第 25 百分位数至第 75 百分位数; NA = 不适用			
<sup>a</sup> 基于负二项式回归模型。			

## HAVEN 5 中的健康相关结局

在 HAVEN 5 研究中，采用 Haem-A-QoL 问卷，评估了  $\geq 18$  岁患者的健康生活评分。艾美赛珠单抗每周一次和每 4 周一次的预防治疗患者组（A 组和 B 组）比无预防治疗的患者组（C 组）在第 25 周的评分低（反应了较佳的身体健康）（见表 13）。

**表 13 HAVEN 5: 存在/不存在凝血因子 VIII 抑制物的患者 ( $\geq 18$  岁) 中，艾美赛珠单抗预防治疗与无预防治疗第 25 周的 Haem-A-QoL 身体健康评分变化**

25 周的 Haem-A-QoL 评分	A 组: 艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg 每周一次 (n=29)	B 组: 艾美赛珠单抗 6 mg/kg 每 4 周一次 (n=27)	C 组: 无预防治疗 (n=14) <sup>a</sup>
<b>身体健康评分(范围 0-100)</b>			
n	25 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>	8 <sup>b</sup>
校正均值 <sup>c</sup>	27.85	24.20	42.53
校正均值差异 (95% CI)	14.68 (-0.10 ; 29.46)	18.33 (2.97 ; 33.68)	-
<sup>a</sup> C 组: 仅包含无预防治疗期间			
<sup>b</sup> $\geq 18$ 岁患者在第 25 周填写 Haem-A-QoL 问卷			
<sup>c</sup> 协变量校正均值: 基线评分、治疗组和治疗与基线的交互作用			

## 儿童患者的临床研究

### HAVEN2 (中期分析)

HAVEN2 研究是一项单臂、多中心、开放标签临床研究，在存在凝血因子 VIII 抑制物的 A 型血友病儿童患者（年龄  $< 12$  岁，或 12~17 岁但体重  $< 40$  kg）中，对艾美赛珠单抗每周一次预防治疗进行了评价。所有患者接受艾美赛珠单抗预防治疗，前 4 周给药剂量为 3 mg/kg 每周一次，随后按 1.5 mg/kg 每周一次给药。

此研究还通过对入组前参加了非干预性研究（NIS）的患者进行自身比较，对每周一次艾美赛珠单抗预防治疗和既往旁路制剂按需或预防治疗的药代动力学、安全性和有效性进行比较分析。

### HAVEN2 中的有效性结果 (中期分析)

在进行中期分析时，对 59 例  $< 12$  岁且每周接受艾美赛珠单抗预防治疗至少 12 周的儿童患者进行有效性评估，其中包括 38 例年龄为 6 岁~ $< 12$  岁的患者；17 例年龄为 2~ $< 6$  岁的患者和 4 例  $< 2$  岁的患者。

在 59 例患者中计算年化出血率 (ABR) 和零出血的患者百分比 (表 14)。这些患者的中位观察时间为 29.6 周 (18.4-63 周)。

**表 14 HAVEN 2: 12 岁以下的儿童患者在艾美赛珠单抗预防期间的年化出血率（中期分析）**

终点	<sup>a</sup> ABR (95% CI)	<sup>c</sup> 中位 ABR (IQR)	0 次出血% (95% CI)
<sup>b</sup> N=	<b>59</b>	<b>59</b>	<b>59</b>
接受治疗的出血	0.3 (0.1, 0.5)	0 (0, 0)	86.4 (75; 94)
所有出血	3.8 (2.2, 6.5)	0(0, 3.4)	55.9 (42.4; 68.8)
接受治疗的自发性出血	0 (0, 0.2)	0 (0, 0)	98.3 ( 90.9; 100)
接受治疗的关节出血	0.2 (0.1, 0.4)	0 (0, 0)	89.8 (79.2; 96.2)
接受治疗的靶关节出血	0.1 (0, 0.7)	0 (0, 0)	96.6 (88.3; 99.6)

<sup>a</sup>根据负二项回归（NBR）模型计算。

<sup>b</sup>有效性数据来自< 12 岁且在 HAVEN 2 中至少经过 12 周治疗的患者（n = 59），因为研究目的主要是基于年龄考察治疗效应。

<sup>c</sup>计算 ABR

出血定义基于国际血栓与止血学会（ISTH）标准。

接受治疗的出血：采用旁路制剂治疗的出血。

所有出血：采用和未采用旁路制剂治疗的出血。

患者接受艾美赛珠单抗治疗的起始负荷剂量为 3 mg/kg/周，采用此剂量持续给药 4 周。

ABR= 年化出血率；CI= 置信区间；IQR=四分位距，第 25 百分位数至第 75 百分位数

患者自身比较中期分析中，与入组前在 NIS 中收集的出血率相比，进行至少 12 周每周一次艾美赛珠单抗预防治疗后，18 例儿童患者中接受治疗出血的出血率显著减少（98%），具有临床意义（见表 15）。

**表 15 HAVEN 2: 艾美赛珠单抗预防治疗与既往旁路药物预防或按需治疗的患者自身年化出血率比较（接受治疗的出血）（NIS 患者）**

研究终点	艾美赛珠单抗 1.5 mg/kg, 每周一次	既往接受过旁路制剂治疗
	<b>n=18</b>	<b>n=18</b>
接受治疗的出血		
ABR (95% CI)	0.4 (0.15; 0.88)	19.8 (15.3; 25.7)
降低% RR (95% CI)	98% (95.7%; 99.2%)	
0 次出血的患者% (95% CI)	77.8 (52.4; 93.6)	5.6 (0.1; 27.3)

中位 ABR (IQR)	0.0 (0.00; 0.00)	16.2 (11.49; 25.78)
<p>置信区间根据负二项回归 (NBR) 模型计算</p> <p>患者自身比较数据来自非干预性研究 (NIS)</p> <p>仅纳入参加 NIS BH29768 和研究 HAVEN 2 (至少 12 周) 的 &lt;12 岁患者。</p> <p>接受治疗的出血: 采用旁路制剂治疗的出血。</p> <p>出血定义基于国际血栓与止血学会 (ISTH) 标准。</p> <p>ABR= 年化出血率; CI= 置信区间; RR= (年化出血) 率比</p> <p>注: 18 例患者中有 15 例患者既往接受过预防性旁路制剂治疗; 3 例患者既往接受过按需旁路制剂治疗</p>		

## **HAVEN 2 健康相关结局**

在 HAVEN 2 中, 根据 Haemo-QoL-SF 儿童问卷, 在 25 周时对 ≥ 8 岁至 < 12 岁患者报告的血友病相关症状 (肿痛和关节疼痛) 以及躯体功能 (运动时疼痛) 进行评估。在第 25 周评估时, 艾美赛珠单抗预防治疗显示 Haemo-QoL-SF 躯体健康子量表评分与基线相比有所改善。

## **HAVEN 研究中小手术和操作**

在接受艾美赛珠单抗预防治疗的患者的手术和操作过程中, 旁路制剂或 FVIII 的使用经验有限。在临床研究中, 由研究者确定手术和操作期间使用旁路制剂或 FVIII。

## **【药理毒理】**

### **药理作用**

艾美赛珠单抗可桥接活化凝血因子 IX 和凝血因子 X, 恢复缺失的活化凝血因子 VIII (有效止血所需凝血因子) 的功能。艾美赛珠单抗与 FVIII 无结构相关性或序列同源性, 因此不会诱导或增强 FVIII 直接抑制物的产生。

### **毒理研究**

#### **遗传毒性**

尚未开展艾美赛珠单抗的遗传毒性试验。

#### **生殖毒性**

尚未开展艾美赛珠单抗的动物生殖毒性研究。在食蟹猴 26 周皮下给药毒性试验 (给药剂量达 30mg/kg/周) 和 4 周静脉给药毒性试验 (给药剂量达 100 mg/kg/周) 中, 雄性和雌性食蟹猴未见生殖器官毒性变化。



## 致癌性

尚未在动物中评估艾美赛珠单抗的致癌性。

## 【药代动力学】

通过对健康受试者数据的非房室模型分析，以及基于 389 例 A 型血友病患者数据的群体药代动力学分析，确定了艾美赛珠单抗的药代动力学特征。

## 吸收

A 型血友病患者进行皮下注射后，吸收半衰期为 1.6 天。A 型血友病患者在前 4 周接受多次皮下给药后（3 mg/kg 每周一次），艾美赛珠单抗的血浆谷浓度平均值（±SD）在第 5 周时升高到 52.6±13.6 μg/mL。此后进行每周一次 1.5 mg/kg、每两周一次 3 mg/kg、每 4 周一次 6 mg/kg 推荐维持剂量给药，血浆谷浓度分别稳定在 51.2 μg/mL、46.9 μg/mL 和 38.5 μg/mL（图 1）。

每周一次 1.5 mg/kg、每两周一次 3 mg/kg 或每 4 周一次 6 mg/kg 的推荐维持剂量在稳态下的平均（±SD） $C_{trough}$ 、 $C_{max}$  和  $C_{max}/C_{trough}$  比例显示于表 16。

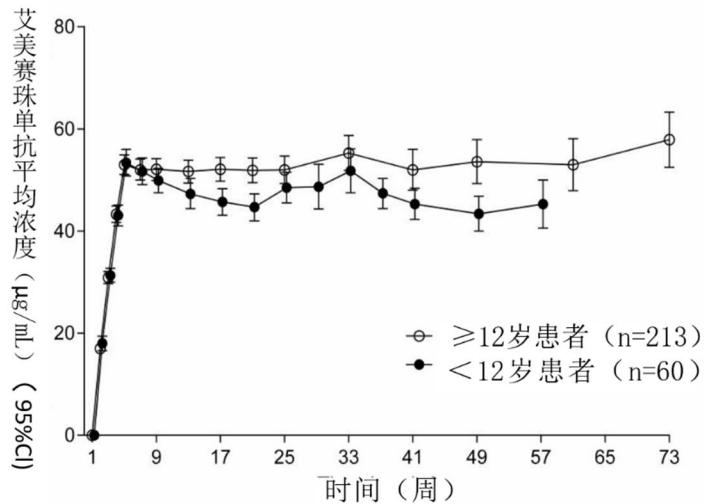
表 16 平均（±SD）稳态艾美赛珠单抗浓度

参数	维持剂量		
	1.5 mg/kg QW	3 mg/kg Q2W	6 mg/kg Q4W
$C_{max, ss}$ (μg/mL)	55.1±15.9	58.3±16.4	67.0±17.7
$C_{avg, ss}$ (μg/mL)	53.7 ±15.6	53.7 ±15.6	53.7 ±15.6
$C_{trough, ss}$ (μg/mL)	51.2±15.2	46.9±14.8	38.5±14.2
$C_{max}/C_{trough}$ 比例	1.08±0.03	1.26±0.12	1.85±0.47

$C_{avg, ss}$  = 稳态下平均浓度； $C_{max, ss}$  = 稳态下的最大血浆浓度； $C_{trough, ss}$  = 在稳态下的谷浓度；QW = 每周一次；Q2W = 每两周一次；Q4W = 每 4 周一次。来自群体 PK 模型的药代动力学参数。

在成人/青少年（≥ 12 岁）和儿童（< 12 岁）每周一次给药（3 mg/kg/周，为期 4 周，然后 1.5 mg/kg/周）后观察到类似的 PK 特征（见图 2）。

图 2: ≥ 12 岁患者（研究 HAVEN 1 和 HAVEN 3）与 < 12 岁患者（研究 HAVEN 2）相比的平均血浆艾美赛珠单抗浓度与时间曲线



在健康受试者中，在不同注射部位给予 1 mg/kg 皮下给药后的绝对生物利用度在 80.4% 至 93.1% 之间。在腹部、上臂外侧和大腿进行皮下给药后，观察到相似的药代动力学特征。艾美赛珠单抗可在这些部位交替给药（参见【用法用量】）。

## 分布

健康受试者单次静脉注射 0.25 mg/kg 艾美赛珠单抗后，稳态分布容积为 106 mL/kg（即 70 kg 成年人为 7.4 L）。艾美赛珠单抗预期不用于静脉给药（参见【用法用量】）。

A 型血友病患者接受多次艾美赛珠单抗皮下给药后的表观分布容积（V/F，基于群体 PK 分析估计）为 10.4 L。

## 代谢

尚未对艾美赛珠单抗的代谢进行研究。IgG 抗体主要通过溶酶体蛋白水解进行分解代谢，随后清除或由机体重复使用。

## 清除

对健康受试者进行 0.25 mg/kg 静脉给药后，艾美赛珠单抗总清除率为 3.26 mL/kg/天（即 70 kg 成年人为 0.228 L/天），平均终末半衰期为 26.7 天。

健康受试者接受单次皮下注射后，消除半衰期约为 4~5 周。

A 型血友病患者接受多次皮下注射后，表观清除率为 0.271 L/天，表观消除半衰期为 26.9 天。

## 剂量线性关系

在 0.3~6 mg/kg 剂量范围，A 型血友病患者接受每周一次皮下给药后，表现出与剂量成比例的药代动力学特征。

## **特殊人群中的药代动力学**

### **肾功能损伤**

尚未开展肾功能损害是否影响艾美赛珠单抗药代动力学、安全性和有效性的针对性研究。在群体药代动力学分析中，大多数 A 型血友病患者的肾功能正常（N=332；肌酐清除率[CLcr]≥90 mL/min）或有轻度肾功能损伤（N=27；CLcr 为 60-89 mL/min）。只有 2 例患者存在中度肾功能损伤（CLcr 为 30-59 mL/min）。中度肾功能损伤患者的用药经验非常有限。没有患有重度肾功能损伤患者的数据。轻度肾功能损伤不会影响艾美赛珠单抗的药代动力学特征。

作为一种单克隆抗体，艾美赛珠单抗的清除方式为分解代谢而非肾脏排泄，因此预计无需调整肾功能损伤患者的治疗剂量。

### **肝功能损伤**

尚未开展肝功能损害是否影响艾美赛珠单抗药代动力学、安全性和有效性的针对性研究。根据美国国家癌症研究所（NCI）的肝功能不全标准定义肝功能损伤。群体药代动力学分析中，大部分 A 型血友病患者的肝功能正常（胆红素和 AST ≤ 正常范围上限 [ULN]，N=300）或轻度肝功能损伤（胆红素 ≤ ULN 且 AST > ULN，或胆红素 < 1.0~1.5 × ULN 且任意 AST，N=51）。仅 6 例患者有中度肝功能损伤（1.5 × ULN < 胆红素 ≤ 3 × ULN 且任何 AST）。轻度或中度肝功能损伤不会影响艾美赛珠单抗的药代动力学特征。

作为一种单克隆抗体，艾美赛珠单抗的清除方式为分解代谢而非肝脏代谢，因此预计无需调整肝功能损伤患者的治疗剂量。

### **儿童**

在群体药代动力学分析中，包括了 5 例婴儿（≥1 个月~<2 岁）、55 例儿童（≥2 岁~<12 岁）和 50 例青少年（12~<18 岁）A 型血友病患者的数据，评估年龄对艾美赛珠单抗药代动力学特征的影响。儿童的艾美赛珠单抗药代动力学特征不受年龄影响。

### **老年人**

在群体药代动力学分析中，包括了 13 例 ≥65 岁患者（无年龄大于 77 岁患者）的数据，评估年龄对艾美赛珠单抗药代动力学特征的影响。艾美赛珠单抗的相对生物利用度随着年龄的升高而降低，但 <65 岁患者与 ≥65 岁患者之间艾美赛珠单抗的药代动力学特征差异不具有临床意义。

### **种族**

在 A 型血友病患者中进行的群体药代动力学分析表明，种族对艾美赛珠单抗药代动力学特征没有影响。无需在不同种族间调整剂量。

**【贮藏】**

2 °C~8 °C 避光贮存。  
请勿冷冻。请勿振摇。

**【包装】**

1 瓶/盒

**【有效期】**

24 个月

**【执行标准】**

进口药品注册标准: JS20170053

**【批准文号】**

进口药品注册证号: S20180025, S20180026, S20180027, S20180028

**【上市许可持有人】**

名 称 : Roche Pharma (Schweiz) AG  
地 址 : Gartenstrasse 9, CH-4052, Basel, Switzerland

**【生产企业】**

企 业 名 称 : Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd  
生 产 地 址 : 16-3 Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya, TOCHIGI, 321-3231, Japan

**【包装厂】**

名 称 : F. Hoffmann-La Roche Ltd.  
包 装 厂 地 址 : 4303 Kaiseraugst, Switzerland

**【境内联系机构】**

名 称 : 上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市浦东新区龙东大道 1100 号

咨 询 电 话：8008208780（固话）或 4008208780（手机）（人工接听时间周一至周五  
9:00-17:00）

传 真 号 码：021-50801800

网 址：www.roche.com.cn

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：  
<http://www.roche.com.cn>

## 附：使用说明

本品为无色至浅黄色溶液。给药前应当目视检查，确保溶液中不含微粒或变色，否则应丢弃。

本品注射液药瓶仅供一次性使用。

若处方剂量需要同时抽取多支药瓶中药品，请勿将不同浓度的艾美赛珠单抗注射液混合使用。

本品不含任何抗菌防腐剂，一旦将药品从药瓶转移至注射器中，应立即使用。

### *注射器、带过滤的移液针和注射针的选择：*

本品溶液注射体积不超过 1 mL 时应采用 1 mL 注射器，注射体积为 1 mL 至 2 mL 时应采用 2~3 mL 注射器。如果本品处方剂量对应的溶液体积超过 2 mL，需分次注射。

根据给药方法（如给药准确度、皮下注射）、药物性质（如黏度）及药物与器械材料之间的相容性，制定了注射器、带过滤的移液针和注射针的选择标准。为确保正确和安全地给药，应遵循如下标准。

**1 mL 注射器：**选择标准：透明聚丙烯或聚碳酸酯注射器，带 Luer-Lok™ 针头（或 Luer Slip 针头），刻度为 0.01 mL，无菌，仅用于注射，一次性使用，不含乳胶成分，且无致热原。

**2~3 mL 注射器：**选择标准：透明聚丙烯或聚碳酸酯注射器，带 Luer-Lok™ 针头（或 Luer Slip 针头），刻度为 0.1 mL，无菌，仅用于注射，一次性使用，不含乳胶成分，且无致热原。

**带过滤的移液针：**选择标准：不锈钢材质，带 Luer-Lok™ 接口（或 Luer Slip 接口），无菌，规格 18 G，长度 25~40 mm (1"~1½")，钝针（单斜式）或半钝针，一次性使用，不含乳胶成分，包含 5 微米过滤膜且无致热原。

**注射针：**选择标准：不锈钢材质，带 Luer-Lok™ 接口（或 Luer Slip 接口），无菌，规格 26 G（可接受范围：25~27 G），长度最好为 9 mm (3/8") 或最长 13 mm (½")，一次性使用，不含乳胶成分，且无致热原，带有安全性防护罩的针头更佳。

### *准备：*

使用前，将药瓶置于室温清洁平面约 15 分钟，避免阳光直射。

请勿使用其他方法预热药瓶。

用肥皂和清水彻底清洗双手。

### *选择注射部位并准备：*

使用酒精棉片清洁选定注射部位区域的皮肤。

等待约 10 秒钟使皮肤干燥。注射前不得触摸清洁后的皮肤，不得向清洁后的皮肤扇风或吹气。

可以选择以下注射部位：

- 大腿（前侧中部）
- 胃部区域（腹部），肚脐周围半径 5 cm 区域除外

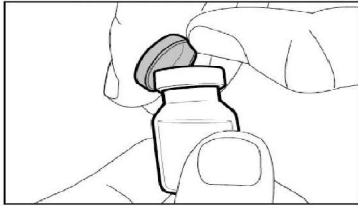
- 上臂外侧（仅照料者注射时）

每次注射应当选择不同的注射部位，与前一次注射区域至少间隔 2.5cm。

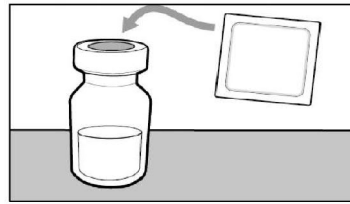
请勿选择可能与皮带或腰带摩擦的区域注射。请勿选择有痣、疤痕、瘀青区域注射，请勿在皮肤压痛、发红、变硬、破损的区域注射。

注射准备及操作示意：

### 步骤 1 取下瓶盖，清洁顶部

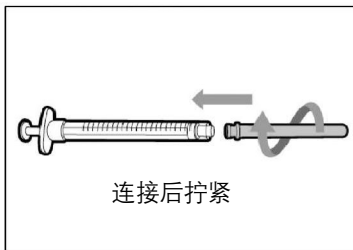


- 取下瓶盖。

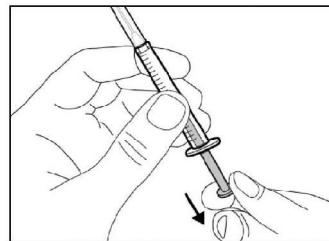


- 使用酒精棉片清洁瓶塞顶部。
- 瓶盖应丢弃至锐器盒内。

### 步骤 2 将带过滤的移液针头安装到注射器上

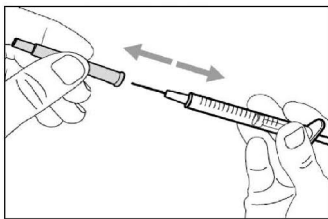


- 按压后顺时针旋转针头，直至带过滤的移液针头完全固定在注射器上。



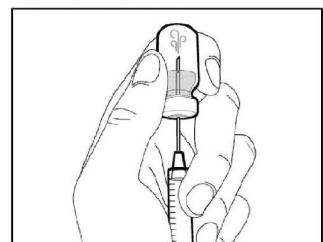
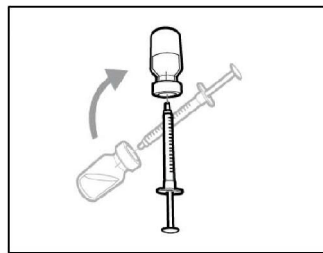
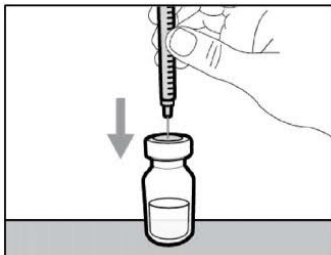
- 缓慢向后拉动注射器推杆，吸入空气，吸入量与处方剂量相同。

### 步骤 3 移除移液针帽



- 移液针头针尖朝上拿取注射器。
- 小心向上朝外拔开移液针帽。请勿丢弃针帽，将其置于清洁平面上。药液转移后，仍需重新套上针帽。
- 移除针帽后，请勿触碰针头或将针头插在物体表面。

### 步骤 4 向药瓶注入空气

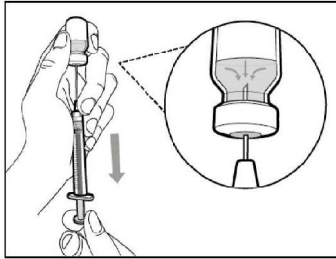


- 将药瓶放在平坦的桌面上，注射器垂直朝下，将移液针头插入药瓶。
- 针头留在瓶内，旋转倒置药瓶。
- 针尖朝上，推动注射器推杆将空气注入药液上方。

入瓶塞中心。

- 手指抵住注射器推杆。
- **请勿**将空气注入药液中。

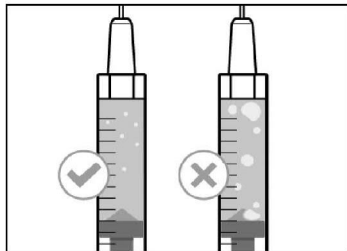
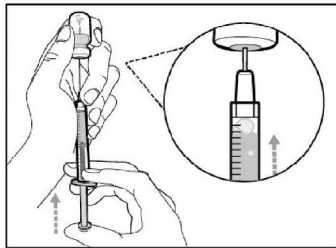
### 步骤 5 将药液转移至注射器内



- 向下滑动针头，使针尖**没入药液中**。
- 缓慢向后拉动注射器推杆，抽入药液，抽吸量应超过处方剂量。
- 小心不要将注射器推杆从注射器内拔出。

**重要提示：**如果处方剂量高于瓶内药量，吸出所有药液后，参考下文“**合并药瓶药液**”部分操作示意。

### 步骤 6 去除气泡



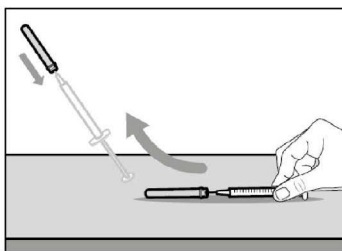
- 针头留在瓶内，检查注射器内有无较大的气泡。过大的气泡可能导致注射剂量减少。
- **对于较大的气泡**，手指轻轻弹动注射器筒，直至气泡移动至注射器顶端。移动针尖至**药液上方**，缓缓推动注射器推杆排出空气。
- 如果注射器内的药量恰好或低于处方剂量，移动针尖**至药液内**，缓慢向后**拉动注射器**推杆，直到抽取的药量**超过**处方剂量。
- 注意不要将注射器推杆从注射器内拔出。
- 重复上述步骤直至较大的气泡排出。

**注：**继续下一步操作之前，确保注射器内的药量达到注射剂量。如果无法抽取所有药液，将药瓶向上直立或稍微倾斜，抽出剩余药液。



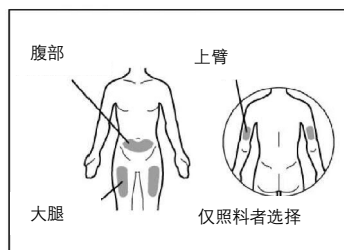
**请勿**使用移液针头注射艾美赛珠单抗，可能造成疼痛和出血等损伤。

### 步骤 7 移液针头重新盖帽



- 从药瓶中拔出注射器和移液针头。
- **单手**将移液针头**插入**针帽，**倾斜向上滑动**使针帽套住针头。
- 套住针头后，**另一只手**向注射器方向按压针帽，使针帽完全扣住移液针头，防止针头意外刺伤自己。

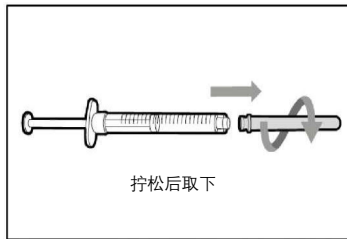
### 步骤 8 清洁注射部位



- 选择注射部位，使用酒精棉片**清洁**该部位的皮肤。
- 等待约 10 秒钟使皮肤干燥。注射前不得触摸清洁后的皮肤，不得向清洁后的皮肤扇风或吹气。

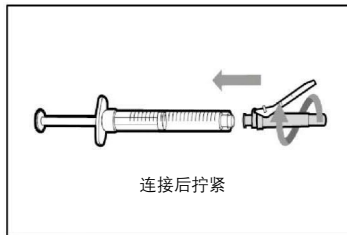


### 步骤 9 移除移液针头



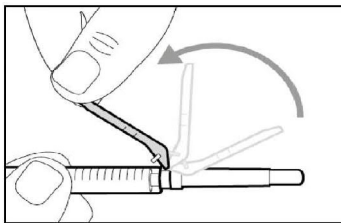
- 逆时针旋转针头，轻轻拉出，从注射器上移除移液针头。
- 使用过的移液针头丢弃至锐器盒内。

### 步骤 10 将注射针头安装至注射器



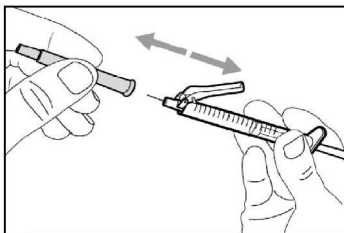
- 按压后顺时针旋转注射针头，直至注射针头完全固定在注射器上。

### 步骤 11 掰开针头防护罩（如有）



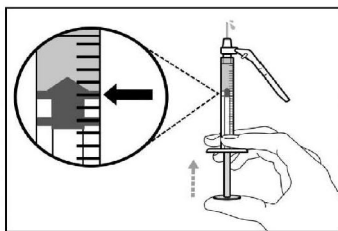
- 向注射器筒方向掰开针头防护罩（如有）。

### 步骤 12 移除注射针帽



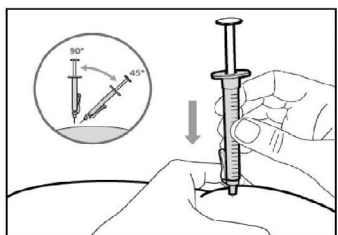
- 小心地从注射器拔开注射针帽。
- 将针帽丢弃至锐器盒内。
- **请勿触碰**针尖或使针尖接触任何物体表面。
- 移除注射针帽后，必须立即注射注射器内的药液。

### 步骤 13 调整推杆至处方剂量



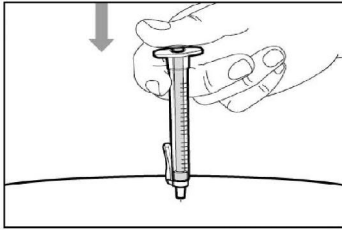
- 缓慢推动推杆至处方剂量。
- 确保推杆的上缘与处方剂量对应的注射器刻度保持水平。

### 步骤 14 皮下（皮肤下）注射



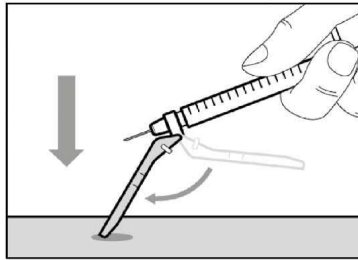
- 捏起选定的注射部位皮肤，迅速、有力地将针头与皮肤呈 **45~90 度角** 完全刺入皮肤。进针时**请勿**握住或推动推杆。
- 保持注射器位置，松开捏起的注射部位皮肤。

### 步骤 15 注射药液

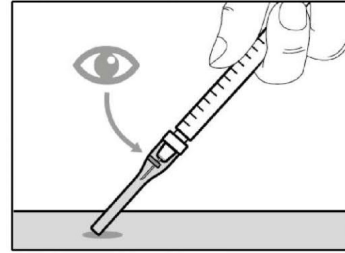


- 向下轻轻推动推杆，缓慢注射所有药液。
- 保持与进针时相同的角度，从注射部位拔出针头和注射器。

### 步骤 16 使用防护罩套住针头（如有）

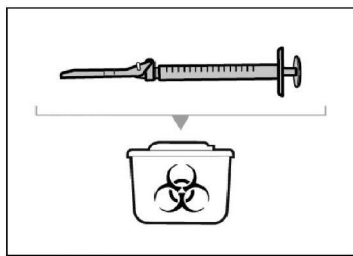


- 向注射器筒反方向掰回防护罩 90°。
- 单手握住注射器，抵在平面上，用力迅速向下按压防护罩，直至听到“咔嗒”一声。



- 如果未听到咔嗒声，查看针头是否被防护罩完全套住。
- 手指始终放在防护罩外，远离针头。
- **请勿**从注射器上移除注射针头。

### 步骤 17 处理（丢弃）使用过的药瓶、针头和注射器

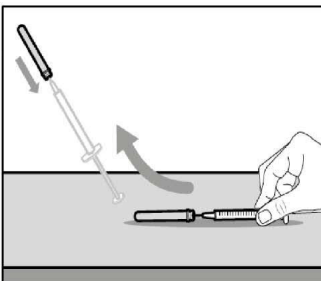


- 使用后立即将针头和注射器放入锐器盒。
- **请勿**将使用过的注射针头从使用过的注射器上取下。
- **请勿**重新套上注射针头帽。
- **重要提示：**始终将锐器盒置于儿童不可触及处。
- 将使用过的任何药瓶、针头、药瓶、注射针头帽、注射器丢弃至锐器盒或防刺穿容器内。

### 合并药瓶药液：

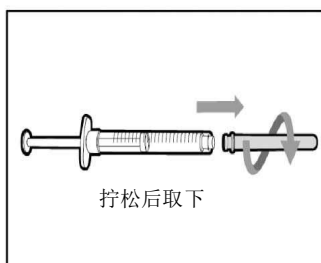
如果每次给药总剂量需要使用多瓶药物，抽出第 1 瓶艾美赛珠单抗药液后继续以下操作：

#### 步骤 A 移液针头重新盖帽



- 从第 1 个药瓶中拔出注射器和移液针头。
- **单手**将移液针头插入针头帽，**倾斜向上滑动**使针帽套住针头。
- 套住针头后，**另一只手**向注射器方向按压针帽，使针头帽完全扣住移液针头，防止针头意外刺伤自己。

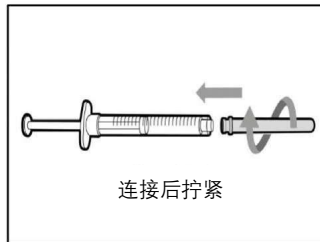
#### 步骤 B 移除移液针头



- 逆时针旋转针头，轻轻拉出，从注射器上移除移液针头。

- 使用过的移液针头丢弃至锐器盒内。

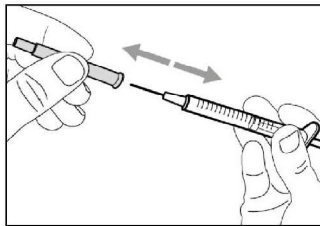
### 步骤 C 将新的带过滤的移液针头安装到注射器上



**注：**每次从新药瓶内抽吸艾美赛珠单抗药液时，必须使用新的带过滤的移液针头。

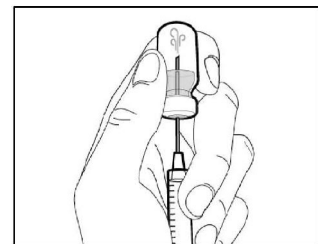
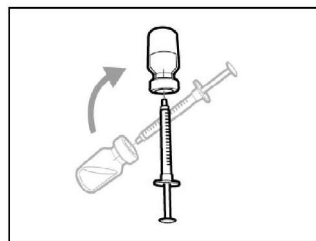
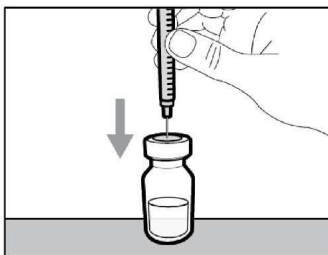
- 按压后顺时针旋转针头，直至新的转移针头完全固定在注射器上。
- 缓慢向后拉动注射器推杆，吸入适量空气。

### 步骤 D 移除移液针帽



- 移液针帽朝上拿取注射器。
- 小心向上朝外拨开移液针帽。请勿丢弃针帽。药液吸取后，仍需重新套上针帽。
- 请勿触碰针尖。

### 步骤 E 向药瓶注入空气。

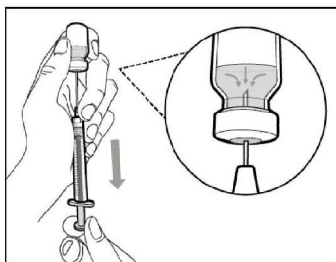


- 将新药瓶放在平坦的桌面上，注射器和移液针头垂直朝下，插入瓶塞中心。

- 针头留在瓶内，旋转倒置药瓶。

- 针尖朝上，推动注射器推杆将空气注入药液上方。
- 手指抵住注射器推杆。
- 请勿将空气注入药液中。

### 步骤 F 将艾美赛珠单抗药液转移至注射器内



- 向下滑动针头，使针尖没入药液中。
- 缓慢向后拉动注射器推杆，抽入药液，抽吸量应超过处方剂量。
- 小心不要将注射器推杆从注射器内拔出。

**注：**继续下一步操作之前，确保注射器内的药量达到注射剂量。如果无法抽取所有药液，将药瓶向上直立或稍微倾斜，抽出剩余药量。

**⚠ 请勿使用移液针头注射艾美赛珠单抗，可能造成疼痛和出血等损伤。**

每多合并一个药瓶的药液，则重复步骤 A 至 F，直至抽取的艾美赛珠单抗药量超过处方剂量。达到需要的药量后，转移针头留在药瓶内，返回步骤 6 继续操作。

注射后需注意：

- 注射后请勿摩擦注射部位。
- 如果注射部位出血，请使用无菌棉球或纱布按压至少 10 秒，直至不再出血。

- 如有瘀青（皮肤下小区域出血），也可以使用冰袋轻敷。如果出血未见停止，请联系医护人员。

### **注射器/锐器的处置**

使用和处置针头时应严格遵照以下程序：

- 针头和注射器绝不可重复使用。
- 将所有使用过的针头和注射器置于锐器盒中（防刺伤一次性容器）。

### **未使用/失效药品的处置**

应尽可能避免本品排放至环境中。不应通过污水处理系统或家庭垃圾处理系统抛弃本品。如果您所在地区有“专用回收系统”，请通过“专用回收系统”处置。处置未使用/失效药品的过程应遵循当地要求。