

产品说明书

聚乙二醇干扰素α-2b注射液

派格宾®

核准日期:2016年09月02日
修改日期:2017年01月20日
修改日期:2017年05月24日
修改日期:2017年09月18日

修改日期:2019年12月01日
修改日期:2025年02月21日
修改日期:2025年09月30日

聚乙二醇干扰素α-2b注射液说明书

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:聚乙二醇干扰素α-2b注射液
商品名称:派格宾®
英文名称:Peginterferon alfa-2b Injection
汉语拼音:Juyierchun Ganraosu alfa-2b Zhushuye

【成份】

活性成份:聚乙二醇干扰素α-2b。
活性成份来源:本品系采用酵母系统表达的重组人干扰素α2b经聚乙二醇(40kD Y型)修饰制成。
辅料:氯化钠、醋酸钠、甘露醇、门冬氨酸、注射用水、氢氧化钠调节pH。

【性状】

无色澄明液体。

【适应症】

1. 慢性乙型肝炎

本品适用于治疗成人慢性乙型肝炎。患者不能处于肝脏失代偿期,慢性乙型肝炎必须经过血清标志物(转氨酶升高、HBsAg、HBV DNA)确诊。
本品联合核苷(酸)类似物用于成人慢性乙型肝炎患者的HBsAg持续清除。适用于以下患者:核苷(酸)经治、HBsAg 1500 IU/mL以下、持续病毒学抑制、HBeAg阴性或HBeAg 10 COI以下的慢性乙型肝炎患者。

2. 慢性丙型肝炎

本品用于治疗慢性丙型肝炎成年患者。患者不能处于肝脏失代偿期。
治疗本病时,本品应与利巴韦林联合使用。当本品和利巴韦林合用时,请同时参见利巴韦林的产品信息。
在对利巴韦林不耐受或禁忌时,可以采用本品单独治疗。

【规格】

180μg(66万U)/0.5 ml/支(西林瓶式)
180μg(66万U)/0.5 ml/支(预充式)
135μg(50万U)/0.5 ml/支(预充式)
90μg(33万U)/0.5 ml/支(预充式)

【用法用量】

1. 标准剂量

1.1 慢性乙型肝炎

用于慢性乙型肝炎患者时本品的推荐剂量为每次180μg,每周1次,共48周,腹部或大腿皮下注射。
本品联合核苷(酸)类似物用于成人慢性乙型肝炎患者的HBsAg持续清除时,每次180μg,每周一次,腹部或大腿皮下注射,连续8周,停药4周,反复进行,至治疗期结束。

1.2 慢性丙型肝炎

本品单药或与利巴韦林联合应用时的推荐剂量为每次180μg,每周1次,腹部或大腿皮下注射。联合治疗时间时口服利巴韦林。

与本品联合治疗的利巴韦林的剂量取决于病毒的基因型:基因2型或3型剂量为每日口服800mg;基因1型或其它基因型剂量根据体重每日口服1000mg(<75kg)或1200mg(≥75kg)。

利巴韦林应在进餐时服用。

慢性丙型肝炎的治疗疗程:与利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎的疗程决定于病毒基因型,基因2型或3型治疗24周,基因1型或其它基因型治疗48周(见表1)。

表1:丙型肝炎患者联合治疗的推荐剂量和疗程			
基因型	派格宾每周剂量	利巴韦林每天剂量	疗程
基因2/3型	180μg	800mg	24周
非基因2/3型 (基因1型、4型、6型等)	180μg	<75kg=1000mg ≥75kg=1200mg	48周

不论病毒基因型如何,本品单药治疗的推荐疗程为48周。

治疗4周和12周后丙型肝炎病毒应答的预测

本品与利巴韦林联合治疗4周内未出现病毒应答【HCV RNA 未下降到检测下限(15 IU/ml)以下,或至少未下降到基线的百分之一以下(2log10)】的所有患者,没有获得持续病毒应答的几率约为30%【基因2/3型患者为29.4%(5/17),非基因2/3型患者为31.9%(46/144)】;治疗4周内出现病毒应答的所有患者,获得持续病毒应答的几率超过90%【基因2/3型患者为90.2%(111/123),非基因2/3型患者为93.6%(131/140),见表2】。

本品治疗12周尚未出现早期病毒应答的以基因1型为主的非基因2/3型患者,继续治疗时很可能无法获得持续病毒应答(12/13,见表3)。因此,未获得早期病毒应答的这部分患者,应当考虑终止治疗。

基因型2/3型140例患者中137例在治疗12周内出现病毒应答;未获得病毒应答的3例患者中,也只有1例未获得持续病毒应答,见表3。因此基因2/3型患者治疗12周时不论是否有病毒应答,都应治疗24周。

表2:推荐剂量联合方案治疗4周时病毒应答的预测值

	阴性			阳性		
	4周无应答	无持续应答	预测值	4周应答	持续应答	预测值
基因2/3型(n=140)	17	5	29.4%(5/17)	123	111	90.2%(111/123)
非基因2/3型(n=284)	144	46	31.9%(46/144)	140	131	93.6%(131/140)

表 3: 推荐剂量联合方案治疗12周时病毒应答的预测值

	阴性			阳性		
	12周无应答	无持续应答	预测值	12周应答	持续应答	预测值
基因2/3型(n=140)	3	1	33.3%(1/3)	137	121	88.3%(121/137)
非基因2/3型(n=284)	13	12	92.3%(12/13)	271	228	84.1%(228/271)

2. 注射方法

腹部或大腿皮下注射。

●若使用预充式包装或西林瓶式包装的药品:

注射前:请遵循医护人员指导的消毒方法,对注射部位进行消毒。

注射时:应缓慢推注本品,注射完毕后停留不少于5秒再拔出针头,以确保药品完全注入体内。其中,西林瓶式包装的药品应使用一次性无菌注射器注射,以避免注射器污染。

注射后:请小心处置使用过的针头,以避免被针头刺伤。

●若使用含药片的预充式包装的药品:

注射前:请遵循医护人员指导的消毒方法,对注射部位进行消毒。

注射时:应使用与本品匹配的电子笔式注射器(型号:TopPen 1)进行注射。本品的安装、使用,请严格按照电子笔式注射器的说明书操作。

注射后:请小心处置使用过的药盒,以避免被针头刺伤。

3. 发生不良反应时的剂量调整

剂量调整的原则

由于对于发生中度和重度不良反应(包括临床表现和/或实验室指标异常)必须调整剂量的患者,初始一般减至135μg,但有些病例可能需要将剂量减至90μg或45μg,随着不良反应的减轻,可以考虑逐渐增加或恢复至初始剂量(见【注意事项】)。

3.1 血液学指标

中性粒细胞:当中性粒细胞计数(ANC)小于0.75×10⁹/L时,应考虑减量;当中性粒细胞计数小于0.5×10⁹/L时,应考虑暂时停药,直到中性粒细胞恢复至大于1.0×10⁹/L时,可再次恢复治疗。重新开始治疗应使用90μg,并应监测中性粒细胞计数。

血小板:当血小板计数小于50×10⁹/L时,应将本品剂量减低至90μg;当血小板计数小于25×10⁹/L时,应考虑停药。

血红蛋白:患者无明显心血管病,出现血红蛋白<100g/L且≥85g/L,或当患者心血管病稳定,在治疗期间的任意4周内血红蛋白下降≥20g/L时,利巴韦林第一次减量(按照减少200mg/日减量),1~2周后复查,当血红蛋白恢复至100g/L时,则恢复至减量前的利巴韦林剂量;2周后复查,如血红蛋白未能恢复至100g/L时(血红蛋白仍处于<100g/L且≥85g/L),则第二次减量(继续按照减少200mg/日减量)。剂量调整后的受试者如血红蛋白>100g/L,并维持4周以上,利巴韦林可恢复至全量;若剂量调整后2周时血红蛋白仍<100g/L且≥85g/L,利巴韦林维持减量后的剂量。

若血红蛋白<85g/L,暂停利巴韦林,1周后复查,当血红蛋白>100g/L时,恢复利巴韦林的初始剂量;当血红蛋白<100g/L且≥85g/L时,利巴韦林较初始剂量降低200mg/日。减量后如果血红蛋白恢复至100g/L时,可恢复利巴韦林的初始剂量;当血红蛋白<100g/L且≥85g/L时,进行再次减量。

如果对利巴韦林不耐受,可以继续本品单独治疗(见【用法用量】)。

当本品和利巴韦林联合使用时,请参阅利巴韦林发生不良反应时剂量调整的说明书。

3.2 肝脏功能

慢性肝炎患者肝功能经常出现波动。与其它α-干扰素相同,使用本品治疗后,也会发生丙氨酸转氨酶(ALT)升高,包括病毒应答改善的患者。当丙型肝炎患者出现ALT持续升高时,应考虑将剂量减至135μg。减量后,如ALT仍持续升高,或发生胆红素升高或肝功能失代偿时,应考虑停药。

慢性乙型肝炎患者常见到ALT一过性反跳。出现反跳提示发生了免疫清除(血清转换)。在ALT反跳期间继续治疗应考虑增加肝功监测次数,如果本品剂量减小或暂时停止了治疗,当ALT恢复后可以继续恢复常规治疗(见【注意事项】)。

【不良反应】

本品的不良反应的频率和严重性与普通干扰素相似。普通干扰素α2b可能发生的不良反应,本品均有可能发生,但与普通干扰素相比,本品的血液学不良反应更常见。

1. 慢性乙型肝炎成年患者

1.1 本品大规模的 multicenter、随机开放、阳性药对照III期临床试验(B0176)比较了本品与派罗欣治疗慢性乙型肝炎成年患者的安全性,见表4。

表4:本品治疗慢性乙型肝炎成年患者的安全性(试验B0176)

不良反应类型	派格宾180μg, 48周 (n=538)	派罗欣180μg, 48周 (n=282)
严重不良事件	47(9%)	31(11%)
因不良事件提前退出	35(7%)	13(5%)

本品治疗慢性乙型肝炎的临床试验中,安全性方面与治疗慢性丙型肝炎相似,多数不良反应为轻度或中度,治疗不受影响。

本品最常见的不良反应包括发热、乏力、关节痛、肌痛、头痛、头晕、食欲下降、恶心、脱发、嗜中性粒细胞计数降低、齿龈出血、寒热不耐受、丙氨酸氨基转移酶升高等。表5列出了本品以及派罗欣治疗慢性乙型肝炎成年患者的最常见不良反应(发生率≥10%)。

表5:本品治疗慢性乙型肝炎成年患者的不良反应(发生率≥10%) (试验B0176)

不良反应	慢性乙型肝炎	
	派格宾180μg, 48周 (n=538)	派罗欣180μg, 48周 (n=282)
代谢和营养		
食欲下降	132(25%)	50(18%)
体重下降≥10%▲	82(16%)	31(11%)
各类检查		
嗜中性粒细胞计数降低	117(22%)	51(18%)
丙氨酸氨基转移酶升高	92(17%)	54(19%)
神经系统疾病		
头晕	129(24%)	59(21%)
头痛	217(40%)	103(37%)
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
关节痛	59(11%)	17(6%)
肌痛	172(32%)	85(30%)
皮肤及皮下组织		
脱发	148(28%)	81(29%)
全身		
乏力	278(52%)	116(41%)
发热	411(76%)	192(68%)
畏寒	65(12%)	19(7%)
胃肠反应		
恶心	66(12%)	28(10%)
齿龈出血	64(12%)	30(11%)

▲体重下降为用药48周时体重与基线对体重下降≥10%,48周有体重数据派格宾组513例,派罗欣组271例。

●本品治疗慢性乙型肝炎中发生的常见(发生率≥1%但<10%)不良反应包括:

- (1) 血液及淋巴系统疾病:血小板减少症、粒细胞减少症;
- (2) 心脏器官疾病:心悸;
- (3) 耳及迷路疾病:耳鸣;
- (4) 内分泌系统疾病:甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症;
- (5) 眼器官疾病:视网膜出血、眼痛、眼干、视网膜渗出、视物模糊、视觉灵敏度减退、结膜充血、眼睛不适、视疲劳;
- (6) 胃肠系统疾病:上腹痛、呕吐、口干、腹痛、腹胀、口腔腔溃疡、腹泻、腹部不适;
- (7) 全身异常和注射局部反应:胸部不适、疲乏、流感样疾病、腹痛、注射部位红斑、注射部位瘙痒、寒冷感、寒战、发热感、注射部位局部反应、注射部位痛、注射部位皮疹、注射部位肿胀;
- (8) 感染及侵袭类疾病:鼻咽炎、咽炎;
- (9) 各类检查:血小板计数降低、白细胞计数降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高;
- (10) 肌肉、骨骼及结缔组织疾病:背痛、肢体疼痛或不适、肌无力;
- (11) 神经系统异常:失眠、嗜睡、睡眠质量差、味觉障碍、记忆损害、感觉减退、困倦;
- (12) 精神类:烦躁不安、愤怒、情绪改变、抑郁、倦怠;
- (13) 生殖系统及乳腺疾病:月经量过多、月经减少;
- (14) 呼吸、胸部和纵膈异常:咳嗽、鼻咽、咽喉疼痛、呼吸困倦;
- (15) 皮肤和皮下组织异常:皮疹、瘙痒、盗汗、皮肤干燥、过敏性皮炎。

●本品治疗慢性乙型肝炎临床试验中还观察到以下不良反应(发生率<1%):

- (1) 血液及淋巴系统疾病:淋巴结核、脾肿大、中性粒细胞减少症;
- (2) 心脏器官疾病:室上性期外收缩、室性期外收缩、心率升高;
- (3) 耳及迷路疾病:耳痛、耳痒疼痛、眩晕;
- (4) 眼器官疾病:动脉硬化性视网膜病、黄斑病变、两眼屈光不等、屈光障碍、视网膜变性、视网膜疾病、畏光、眼出血、眼感觉异常、眼睛痒痒、异物感、眼痛;
- (5) 胃肠系统疾病:阿弗他性口腔溃疡、便秘、肠炎、便血、齿龈疼痛、齿龈萎缩、齿龈肿痛、唇部干燥、唇干裂、唇炎、反胃、干呕、肛部痛、肛裂、肛门痒症、功能性胃肠紊乱、口臭、口腔不适、口腔感觉减退、上腹不适、舌炎、食物中毒、胃肠障碍、胃食管反流病、下腹痛、消化不良、牙不适、牙疼、牙龈炎、大便干燥、痔疮、咽喉糜烂、嗝气、口臭感;
- (6) 全身异常和注射局部反应:不适、反应迟缓、高热、口渴、疼痛、外周水肿、注射部位局部过敏、注射部位硬结;
- (7) 肝胆系统疾病:肝区痛、脂肪肝变性、肝周不适、黄疸;
- (8) 免疫系统疾病:免疫反应降低;
- (9) 感染及侵袭类疾病:扁桃体炎、传染性软疣、股癣、甲真菌病、结膜炎、口腔疱疹、流行性感冒、上呼吸道感染、外耳炎、外阴阴道念珠菌病、胃肠炎、牙龈炎、中耳炎;
- (10) 各类损伤:中毒及手术并发症:皮肤受伤、指甲撕裂、梨丸损伤;
- (11) 各类检查:a1 甲胎蛋白升高、γ-谷氨酰转氨酶升高、结合胆红素升高、抗核抗体阳性、尿排出量升高、尿蛋白存在、尿液检查异常、微量白蛋白尿、γ-谷氨酰转氨酶降低、血促甲状腺激素升高、血胆红素升高、血红蛋白升高、血碱性磷酸酶升高、眼底镜检查异常、游离甲状腺素降低、游离甲状腺素升高、游离三碘甲状腺氨酸降低、游离三碘甲状腺氨酸升高;
- (12) 代谢及营养类疾病:饥饿、体重量减少、食欲增加、消瘦;
- (13) 肌肉、骨骼及结缔组织疾病:背痛、肌肉痉挛、肌炎、脊柱疼痛、颈痛、肋软骨炎、尾骨疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、腋窝肿块、椎间盘突出;
- (14) 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状):眼部血管瘤;

- (15) 神经系统疾病:感觉迟钝、偏头痛、体位性头晕、头部不适、眼球震颤、意识水平下降、震颤、注意障碍、椎管内脊髓囊肿;
- (16) 精神类:非醉、激动、焦虑、指甲状、情感易变、情绪高涨、入睡困难、睡眠障碍、性欲降低、抑郁、易激惹、做梦异常;
- (17) 肾脏及泌尿系统疾病:尿急、尿频、排尿困难、色素尿、夜尿症;
- (18) 生殖系统及乳腺疾病:勃起功能障碍、盆腔疼痛、乳房疼痛、乳腺增生、阴道出血、月经频发、月经紊乱、月经延迟;
- (19) 呼吸、胸部和纵膈异常:鼻干燥、鼻塞、鼻痒、发声困难、过敏性鼻炎、呼吸急促、咯血、咳嗽、痰量增多、咽部疾病、咽干、咽逆;
- (20) 皮肤和皮下组织异常:多汗、全身瘙痒、冷汗、毛发颜色改变、玫瑰糠疹、皮肤疼痛、皮炎、皮疹瘙痒、皮脂腺、丘疹、神经性皮炎、湿疹、头皮屑、瘀点、指甲病变、紫癜、荨麻疹、指甲坏死、疱疹、痤疮;
- (21) 血管与淋巴管类疾病:苍白、潮红、面部潮红、外周发冷。

1.2 本品 multicenter、随机、对照III期临床试验(TB19011FN研究)确证聚乙二醇干扰素α-2b注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎的安全性,见表6。

表6:本品联合TDF治疗慢性乙型肝炎成年患者的安全性

	派格宾®180μg+TDF 300mg, (n=121)	派格宾®90μg+TDF 300mg, (n=123)
严重不良事件(SAE)	13(10.7%)	13(10.6%)
与派格宾®相关的SAE	2(1.7%)	1(0.8%)
因不良事件提前退出	14 (11.6%)	8 (6.5%)

本品联合TDF治疗后的十分常见不良反应包括中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血小板计数降低、体重降低、发热、乏力、疼痛、头痛、头晕、食欲减退、恶心、脱发等,详见表7。

表7:本品联合TDF治疗慢性乙型肝炎成年患者的十分常见(发生率≥10%)不良反应

不良反应	派格宾®180μg+TDF 300mg, (n=121)	派格宾®90μg+TDF 300mg, (n=123)
各类检查		
中性粒细胞计数降低	90 (74%)	73 (59%)
白细胞计数降低	88 (73%)	69 (56%)
丙氨酸氨基转移酶升高	65 (54%)	52 (42%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	63 (52%)	46 (37%)
血小板计数降低	62 (51%)	42 (34%)
体重降低	41 (34%)	31 (25%)
淋巴细胞计数降低	26 (22%)	19 (15%)
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热	94 (78%)	73 (59%)
乏力	63 (52%)	46 (37%)
疼痛	24 (20%)	20 (16%)
各类神经系统疾病		
头痛	39 (32%)	24 (20%)
头晕	24 (20%)	22 (18%)
代谢及营养类疾病		
食欲减退	36 (30%)	13 (11%)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
肌痛	27 (22%)	15 (12%)
背痛	10 (8%)	15 (12%)
胃肠系统疾病		
恶心	17 (14%)	9 (7%)

不良反应	派格宾®180μg+TDF 300mg, (n=121)	派格宾®90μg+TDF 300mg, (n=123)
皮肤及皮下组织类疾病		
脱发	17 (14%)	14 (11%)
皮疹	15 (12%)	6 (5%)
眼器官疾病		
视网膜出血	13 (11%)	10 (8%)
精神类		
失眠	16 (13%)	10 (8%)

- 本品联合TDF治疗慢性乙型肝炎成年患者的常见(发生率≥1%但<10%)不良反应包括:
- (1) 各类检查:γ-谷氨酰转氨酶升高、血促甲状腺激素升高、抗核抗体阳性、血肌酐磷酸酶MB升高、游离三碘甲状腺原氨酸升高、嗜酸性粒细胞计数降低、三碘甲状腺原氨酸升高、中性粒细胞百分比降低、血肌酐磷酸酶升高、血小板压积减少、血红蛋白降低、血乳酸脱氢酶升高、红细胞压积降低、抗核抗体增加、血小板-大细胞比率升高、血葡萄糖升高、平均血小板体积升高、嗜酸性粒细胞百分比降低、红细胞体积分布宽度增加、胆红素增多、血胆红素升高、血尿酸升高、淋巴细胞百分比降低、肾小球滤过率降低、红细胞体积分布宽度降低、体重增加、游离甲状腺素降低、平均细胞体积增大、血胆固醇降低、a1甲胎蛋白升高、白蛋白球蛋白比值降低;
 - (2) 全身性疾病及给药部位各种反应:寒热不耐受、流感样疾病、注射部位红斑、疲乏、寒战、注射部位反应、注射部位瘙痒、胸部不适、感到寒冷、注射部位肿胀;
 - (3) 各类神经系统疾病:味觉倒错、味觉障碍;
 - (4) 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病:关节痛、肢体疼痛、肢体不适、肌无力、肌肉不适、肌肉酸痛不适、背痛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛、骨骼肌肉疼痛;
 - (5) 胃肠系统疾病:牙龈出血、腹泻、口干、呕吐、腹胀、口腔腔溃疡、腹痛、干呕、胃肠疾病、上腹痛、胃食管反流病、腹部不适、消化不良、口臭、微生态失衡;
 - (6) 皮肤及皮下组织类疾病:瘙痒、荨麻疹、盗汗、湿疹、多汗、皮肤干燥、丘疹;
 - (7) 眼器官疾病:视网膜渗出、视物模糊、干眼症、干眼、眼痛、眼睛不适、视网膜疾病、玻璃体混浊;
 - (8) 精神类:焦虑、心境抑郁、倦怠、睡眠质量差、抑郁、睡眠障碍;
 - (9) 感染及侵袭类疾病:鼻咽炎、结膜炎、咽喉炎;
 - (10) 血液及淋巴系统疾病:贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症;
 - (11) 呼吸系统、胸及纵膈疾病:咳嗽、鼻咽、咽喉疼痛、咽喉疼痛、咽干;
 - (12) 内分泌系统疾病:甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、甲状腺肿块、自身免疫性甲状腺炎;
 - (13) 生殖系统及乳腺疾病:月经出血过多、月经不规律、月经稀发;
 - (14) 血管与淋巴管类疾病:高血压;
 - (15) 心脏器官疾病:心悸、窦性心动过速;
 - (16) 肝胆系统疾病:肝痛;
 - (17) 耳及迷路类疾病:眩晕、耳鸣。

●本品联合TDF治疗慢性乙型肝炎成年患者的偶见(发生率<1%)不良反应包括:

- (1) 各类检查:淋巴细胞百分比升高、血甘油三酯升高、游离甲状腺素升高、α-羟丁酸脱氢酶升高、甲状腺素升高、嗜酸性粒细胞百分比升高、高密度脂蛋白降低、尿蛋白检出、平均细胞血红蛋白浓度降低、前白蛋白降低、甲状腺球蛋白降低、甲状腺素降低、抗甲状腺抗体阳性、尿蛋白检出、尿蛋白阳性、尿潜血阳性、球蛋白升高、三碘甲状腺原氨酸降低、嗜酸性粒细胞计数增多、腺苷脱氨酶增加、心电图PR缩短、心电图ST段压低、心电图ST-T段变化、心电图ST-T段异常、心电图T波异常、心电图高电压、心率升高、血红蛋白降低、血促甲状腺激素异常、血肌酐升高、血钾降低、血尿酸升高、血压升高、游离三碘甲状腺原氨酸降低、中性粒细胞百分比升高、总蛋白降低;
- (2) 全身性疾病及给药部位各种反应:注射部位皮疹、不适、注射部位痛、注射部位硬结、感觉异常、胸痛、黏膜充血、注射部位变色;
- (3) 各类神经系统疾病:感觉减退、记忆受损、困倦、头部不适、蛛网膜下腔出血、感觉迟钝、感觉障碍、偏头痛、睡眠过度、味觉减退、震颤;
- (4) 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病:脊柱疼痛、肌肉疲劳、类风湿关节炎;
- (5) 胃肠系统疾病:慢性胃炎、牙龈肿胀、便秘、功能性胃肠紊乱、牙疼、口腔溃疡形成、舌干、肠炎、腹部肿块、结肠炎、口腔扁平苔藓、排便频率增加、舌溃疡、便秘;
- (6) 皮肤及皮下组织类疾病:过敏性皮炎、皮肤红肿、红斑、冷汗、皮肤疼痛、皮肤发热、皮肤灼伤感、皮肤硬结;
- (7) 眼器官疾病:屈光障碍、豹纹状眼底、动脉硬化性视网膜病、角膜脱落、视力减退、视网膜静脉周围炎、眼睛痒痒、黄斑病变、结膜充血、视觉损害、眼充血、睑板腺功能障碍、变应性结膜炎、高血压性视网膜病、黄斑变性、角型青光眼、流泪增加、青光眼、视乳头疾病、视网膜玻璃疣、视网膜破裂、眼肌麻痹、眼脸水肿、眼睑痉挛;
- (8) 代谢及营养类疾病:高甘油三酯血症、低磷血症、低钾血症、高尿酸血症、葡萄糖耐受量受损、高脂血症、食物厌恶、低白蛋白血症、维生素D缺乏症、血脂异常;
- (9) 精神类:烦躁不安、躁动、愤怒、绝望感、异常做梦、持续性抑郁障碍、焦虑障碍、精神疲乏、胃腸型躯体症状障碍、易激惹;
- (10) 感染及侵袭类疾病:上呼吸道感染、口腔疱疹、尿路感染、感染、鼻咽炎、带状疱疹、肺结核、胃肠炎、下呼吸道感染、牙周炎、咽喉炎、蛲虫性皮炎;
- (11) 血液及淋巴系统疾病:血小板减少症、淋巴结核;
- (12) 呼吸系统、胸及纵膈疾病:咽喉刺激、过敏性鼻炎、呼吸困难、流涕、鼻塞、发声困难、呼吸道症状、呼吸急促、咳嗽;
- (13) 内分泌系统疾病:甲状腺疾病;
- (14) 生殖系统及乳腺疾病:勃起功能障碍、乳房疼痛、性功能障碍、月经不规律、月经频发;
- (15) 心脏器官疾病:室性期外收缩、房性心动过速、期外收缩、心脏不适;
- (16) 肝胆系统疾病:肝硬化、肝功异常、肝周不适、门静脉高压症、门静脉扩张;
- (17) 良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状):血管瘤;
- (18) 耳及迷路类疾病:感音神经性听觉减退;

- (19) 血管与淋巴管类疾病:潮红、四肢发冷、直立性低血压;
- (20) 肾脏及泌尿系统疾病:色素尿;
- (21) 免疫类疾病:过敏反应。

2. 慢性丙型肝炎成年患者

本品大规模的 multicenter、随机开放、阳性药对照III期临床试验(C0158)比较了本品与派罗欣联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎成年患者的安全性,见表8。

表8:本品与派罗欣联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎成年患者的安全性(试验C0158)

不良反应类型	基因2/3型		非基因2/3型	
	派格宾180μg+利巴韦林800mg, 24周 (n=158)	派罗欣180μg+利巴韦林800mg, 24周 (n=83)	派格宾180μg+利巴韦林1000/1200mg, 48周 (n=351)	派罗欣180μg+利巴韦林1000/1200mg, 48周 (n=178)
严重不良事件	6(4%)	3(4%)	18(5%)	9(5%)
因不良事件提前退出	7(4%)	1(1%)	33(9%)	10(6%)

当本品与利巴韦林联合使用时,多数不良反应为轻度或中度,治疗不受影响。
本品最常见的不良反应包括发热、乏力、关节痛、肌痛、头痛、头晕、食欲下降、恶心、脱发、皮疹、嗜中性粒细胞计数降低、血红蛋白降低等。表9列出了本品以及派罗欣联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎成年患者的最常见不良反应(发生率≥10%)。

表9:本品联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎成年患者的不良反应(任何治疗组中发生率≥10%) (试验C0158)

不良反应	基因2/3型		非基因2/3型	
	派格宾180μg+利巴韦林800mg, 24周 (n=158)	派罗欣180μg+利巴韦林800mg, 24周 (n=83)	派格宾180μg+利巴韦林1000/1200mg, 48周 (n=351)	派罗欣180μg+利巴韦林1000/1200mg, 48周 (n=178)
代谢和营养				
食欲下降	32 (20%)	14 (17%)	120 (34%)	37 (21%)
各类检查				
嗜中性粒细胞计数降低	32 (20%)	15 (18%)	84 (24%)	36 (20%)
血小板计数降低	15 (9%)	7 (8%)	36 (10%)	16 (9%)
血红蛋白降低	28 (18%)	9 (11%)	118 (34%)	59 (33%)
神经系统疾病				
头晕	25 (16%)	20 (24%)	79 (23%)	36 (20%)
头痛	47 (30%)	19 (23%)	88 (25%)	56 (31%)
肌肉骨骼及结缔组织疾病				
关节痛	21 (13%)	6 (7%)	33 (9%)	7 (4%)
肌痛	41 (26%)	10 (12%)	74 (21%)	37 (21%)
皮肤				
脱发	16 (10%)	8 (10%)	75 (21%)	22 (12%)
瘙痒	12 (8%)	12 (14%)	43 (12%)	28 (16%)
皮疹	15 (9%)	12 (14%)	63 (18%)	29 (16%)
全身				
乏力	75 (47%)	43 (52%)	207 (59%)	95 (53%)
发热	99 (63%)	45 (54%)	217 (62%)	96 (54%)
胸部不适	10 (6%)	6 (7%)	36 (10%)	15 (8%)
胃肠反应				
恶心	25 (16%)	13 (16%)	68 (19%)	28 (16%)
精神病类				
失眠	12 (8%)	2 (2%)	45 (13%)	13 (7%)

●本品联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎成年患者的常见不良反应(发生频率≥1%但<10%)包括:

- (1) 血液及淋巴系统疾病: 贫血;
- (2) 心脏异常: 心悸;
- (3) 耳及迷路类疾病: 耳鸣;
- (4) 内分泌系统疾病: 甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症;
- (5) 眼器官疾病: 视网膜出血、眼痛、干眼、眼睛不适、流泪增加、视物模糊、视觉灵敏度减退、视网膜渗出;
- (6) 口腔及胃肠系统疾病: 口干、腹部不适、上腹痛、腹泻、呕吐、腹胀、牙龈出血、便秘、消化不良、腹痛、口腔溃疡、牙疼、硬便;
- (7) 全身异常和注射局部反应: 注射部位红肿、胸痛、注射部位瘙痒、高热、注射部位局部反应、寒热不耐受、注射部位干燥、注射部位出血、注射部位皮疹、流涎样疾病、疲乏;
- (8) 肝胆系统疾病: 肝周不适、黄疸;
- (9) 感染及侵袭类疾病: 鼻咽炎、口腔溃疡;
- (10) 实验室检查: 白细胞计数降低、抗核抗体阳性、促甲状腺激素降低、游离甲状腺激素升高、丙氨酸氨基转移酶升高、血脂素升高;
- (11) 代谢及营养类疾病: 消瘦;
- (12) 肌肉骨骼及结缔组织疾病: 背痛、肢体疼痛、肌肉骨骼不适、关节痛、肌无力;
- (13) 神经系统异常: 睡眠质量差、嗜睡、感觉减退、困倦、味觉障碍、记忆损害;
- (14) 精神系统异常: 烦躁不安、愤怒、情绪改变;
- (15) 生殖系统及乳腺疾病: 月经稀发、月经频发、月经量过多、月经延迟;
- (16) 呼吸、胸部和纵膈异常: 咳嗽、咽干、咽喉痒、呼吸苦难、鼻渊、鼻衄、咳嗽;
- (17) 皮肤和皮下组织异常: 皮肤干燥、疱疹、瘙痒、过敏性皮炎。

●临床试验中还观察到以下不良反应(发生频率<1%):

- (1) 血液及淋巴系统疾病: 骨髓功能衰竭、巨幼红细胞性贫血、粒细胞减少症、淋巴结炎、自身免疫性溶血性贫血;
- (2) 心脏异常: 完全性房室传导阻滞、心律不齐;
- (3) 耳及迷路类疾病: 耳痛、耳痛、听觉减退、晕动病;
- (4) 内分泌系统疾病: 亚急性甲状腺炎;
- (5) 眼器官疾病: 白内障、玻璃体混浊、眼睛痒症、高血压性视网膜病、黑朦、黄斑变性、黄斑病变、结膜出血、脉络膜视网膜病变、视觉损害、视网膜血管病、下眼睑眼、眼肿、眼睑浮肿、眼睑糜烂、眼睑水肿、眼睑痒痒、结膜充血、结膜炎、视网膜疾病、畏光、眼睑炎;
- (6) 口腔及胃肠系统疾病: 牙龈疼痛、唇部干燥、唇炎、大肠出血、腹胀气、干呕、口臭、排便频率增加、舌溃疡、舌苔、舌炎、胃溃疡、胃食管反流病、胃酸过多、胃炎、嘴唇溃疡、便血、上腹不适、舌干、痔疮;
- (7) 全身异常和注射局部反应: 发热感、寒冷感、寒战、局部肿胀、口渴、外周水肿、酸痛、粘膜变色、注射部位变色、注射部位丘疹、注射部位痛、注射部位萎缩、注射部位硬结、注射部位肿胀、不适、注射部位坏死;
- (8) 肝胆系统疾病: 肝脏功能异常、肝囊肿;
- (9) 免疫系统疾病: 免疫反应降低;
- (10) 感染及侵袭类疾病: 肺部感染、结核性胸膜炎、结膜炎、局部感染、毛囊炎、尿路感染、腺病毒、带状疱疹、上呼吸道感染、咽炎、中耳炎;
- (11) 各类检查: 天门冬氨酸氨基转移酶升高、血促甲状腺激素升高、眼镜镜检查异常、游离三碘甲状腺氨酸升高、心电图T波倒置、葡萄糖升高;
- (12) 代谢及营养类疾病: 低钾血症、低钠血症;
- (13) 肌肉骨骼及结缔组织疾病: 骨髓肌肉疼痛、颈痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肢体不适;
- (14) 神经系统异常: 感觉迟钝、震颤、晕厥;
- (15) 精神系统异常: 抽筋、焦虑、精神异常、沮丧、倦怠、入睡困难、心境抑郁、易激惹、精神分裂症样障碍、精神分裂症;
- (16) 肾脏及泌尿系统疾病: 尿频、色素尿;
- (17) 生殖系统及乳腺疾病: 月经减少、月经紊乱、月经不规律、阴道分泌物;
- (18) 呼吸、胸部及纵膈异常: 鼻塞、扁桃腺肥大、呼吸急促、咽部红斑、咽喉刺激、口腔不适感、上呼吸道分泌物增多、痰量增多;
- (19) 皮肤及皮下组织异常: 斑炎、斑疹、斑状皮疹、扁平苔藓、淤汗、多汗、红斑、结节性红斑、皮肤剥脱、皮肤紧缩感、皮肤糜烂、皮炎、皮疹痒痒、丘疹、全身的瘙痒、全身皮疹、色素异常、湿疹、水泡、苔藓样角化病、淤点、脂温性皮炎、紫癜、荨麻疹、斑、银屑病;
- (20) 血管与淋巴管类疾病: 潮热、面部潮红。

抗干扰素抗体

本品治疗慢性乙型肝炎Ⅱ期、Ⅲ期临床试验中,干扰素-α抗药抗体的产生率本品为2.0%(12/614),派罗欣为3.3%(10/303),二者差异不显著(P=0.2103);干扰素-α中和抗体的产生率本品为0.0%(6/14),派罗欣为1.0%(3/303),二者差异显著(P=0.0358)。基线及新增干扰素-α中和抗体阳性受试者均未获得HBeAg血清转换,派格宾和派罗欣的情况类似。干扰素-α中和抗体的产生未见影响本品和派罗欣的安全性。

本品联合TDF治疗慢性乙型肝炎Ⅲ期临床试验中,派格宾*180μg联合TDF治疗组停药24周的新增抗药抗体(ADA)阳性率为3.3%(4/121),与派格宾*90μg联合TDF组的新增ADA阳性率(0.8%, 1/123)无统计学差异(P=0.219);派格宾*180μg联合TDF组停药24周时新增中和抗体(NAb)阳性率为1.7%(2/121),与派格宾*90μg联合TDF组之间的新增NAb阳性率(0%, 0/123)无统计学差异(P=1.000)。未观察到不同派格宾*剂量对新增ADA和新增NAb阳性率的影响。基线及新增中和抗体阳性未见影响本品的疗效或者安全性。

本品联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎Ⅱ期、Ⅲ期临床试验中,基线抗干扰素α抗药抗体阴性的患者中,新增联合抗体的产生率本品为5.8%(35/608),派罗欣为8.8%(26/296),二者差异不显著(P=0.089);新增抗干扰素α的中和抗体的产生率本品为0.5%(3/608),派罗欣为4.1%(12/296),二者差异显著(P=0.0003)。新增抗干扰素α的中和抗体未见影响本品和派罗欣的疗效或者安全性,基线抗干扰素α的中和抗体显著影响本品和派罗欣治疗慢性丙型肝炎的HCV RNA的应答。

由于抗体检测结果受本底疾病、检测方法、样本采集时间及样本处理、伴随用药等多种因素影响,因此对不同试验中的抗体发生率进行比较慎重。

【禁忌】

- 对活性成分、α-干扰素或本品的任何赋形剂过敏;
- 自身免疫性慢性肝炎;
- 严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化;
- 有严重心脏病病史,包括6个月内有不稳定或无控制的心脏病(见【注意事项】);
- 有严重的精神疾病或严重的精神疾病史,主要是抑郁;
- 妊娠和哺乳;
- 联合用药时,严重的肾功能不全患者。

当本品和利巴韦林或核苷(酸)类似物联合使用时,请同时参阅利巴韦林或核苷(酸)类似物说明书中的【禁忌】部分。

【注意事项】

据报道,使用干扰素及聚乙二醇干扰素有以下需要注意的事项,在应用本品时也请注意。

1.精神症状和中枢神经系统

使用干扰素治疗,包括使用本品,有可能出现严重的精神方面的不良反应。不论以往是否有精神疾病,使用者都可能出现抑郁、自杀心态和自杀企图。有抑郁史的患者应慎用本品。医生应对所有出现抑郁征象的患者进行监控。在使用本品治疗前,医生应告知患者可能出现抑郁,患者应随时向医生报告抑郁的任何症状,不要延误,严重时需停药,并给予精神治疗干预。

2.心脑血管系统

心血管事件,如高血压、室上性心律失常、胸痛和心肌梗塞,与α-干扰素治疗有关。因为心脏病疾病可能因利巴韦林诱导的贫血而加重,本品和利巴韦林应慎用于有严重或不稳定心脏病的患者。患者在治疗前应进行相关检查,治疗中进行适当监测,如果出现心血管情况的恶化应暂停或终止利巴韦林的治疗。推荐有心脏病疾病的患者在进行本品治疗前进行心电图检查。有脑血管疾病的患者应慎重使用。

3.肝功能

如果患者在治疗中出现了肝功能失代偿,应考虑停止本品的治疗并密切监测患者。与其它干扰素一样,在使用本品治疗过程中也能观察到ALT升高,包括出现病毒应答的患者。如果在减低了本品剂量后,ALT仍进行性升高与临床相关的升高或伴胆红素升高,则应停药(见【用法用量】)。

与慢性丙型肝炎不同,慢性乙型肝炎患者在治疗中出现病情加重并不少见;病情的加重表现为一次性血清ALT水平大幅度升高。在本品治疗HBV感染的临床试验中,转氨酶水平反跳常伴随其他肝功能指标轻微改变,而无肝功能失代偿的表现。在转氨酶反跳达正常值上限10倍以上的患者中部分患者需减量或暂停使用本品,直到转氨酶水平下降或恢复正常。建议加大对此类患者肝功能的监测频率。

4.过敏

严重的急性过敏反应(包括荨麻疹、血管性水肿、支气管痉挛和过敏性休克)在α-干扰素治疗中很少见到。如果出现此类反应,应停药,并立即给予适当的治疗。一过性皮疹不需要中断治疗。

5.自身免疫性疾病

已有使用α-干扰素治疗导致自身免疫性疾病加重的报道。对伴有自身免疫性疾病的患者应慎用本品。α-干扰素的使用可能与银屑病恶化或诱发有关。本品单药或与利巴韦林联合应慎用于银屑病患者,如果使用中出现银屑病或银屑病恶化迹象,应考虑中断治疗。

6.内分泌系统

与其它干扰素一样,本品或本品联合利巴韦林可能引起或加剧甲状腺机能减退及甲状腺机能亢进。对于甲状腺异常得不到充分治疗的患者应考虑中断本品的治疗。在使用α-干扰素治疗时可能出现高血糖、低血糖及糖尿病。有以上症状且又无法得到有效药物控制的患者不应使用本品单药或与利巴韦林联合用药的治疗,如果在使用本品的治疗期间出现以上症状且又无法得到有效药物控制的患者应中断治疗。

7.血液系统

中性粒细胞计数小于1.5×10⁹/L和血小板计数小于75×10⁹/L或血红蛋白小于100g/L(贫血)的患者要慎用(见【用法用量】)。推荐治疗前和治疗中定期监测血液学指标。

有文献报道,在合并使用利巴韦林和硫酸喹唌后的3~7周内,出现全血细胞减少症(红细胞、嗜中性粒细胞和血小板明显减少)和骨髓抑制。在停止HCV抗病毒治疗和硫酸喹唌联合治疗的4~6周内,该骨髓毒性是可逆的,而且再单独进行减少中任一治疗时没有出现复发。

8.发热

由于使用干扰素导致的流感样症状所伴有的发热是非常常见的,但在本品治疗过程中,应排除其它原因导致的发热,尤其是有中性粒细胞减少的患者。

9.眼部改变

已有个别报道α-干扰素治疗后出现眼科疾病,如视网膜出血、棉絮状渗出点、视乳头水肿、视神经病变、视网膜动脉或静脉阻塞,而且可能导致视力丧失。建议本品治疗前进行眼部检查,在本品治疗中患者出现视力下降或视野缺失必须进行普通眼科检查。因为这些眼部表现也可见于其它情况,有糖尿病或高血压的患者在本品治疗中要定期进行眼部检查。

出现新的眼科疾病或原有眼科疾病加重的患者应停止本品治疗。

10.肺部改变

与其它α-干扰素一样,已有用药期间出现肺部异常的报道,包括呼吸困难、肺浸润、肺炎、局限性肺炎。如果出现持续的原因不明的肺浸润或肺功能异常,应停药。

11.移植

对肝脏移植的患者应用本品的安全性和有效性尚未研究。

12.HCV/HIV混合感染患者

感染丙型肝炎病毒(HCV)患者合并感染人类免疫缺陷病毒(HIV)并接受高活性的抗逆转录病毒治疗(HAART)时可增加乳酸中毒的危险性,因此在HAART同时给予本品和利巴韦林时要谨慎(参阅利巴韦林的说明书)。合并感染并有晚期肝硬化患者接受HAART的同时给予利巴韦林和干扰素联合治疗时出现肝失代偿的危险性增加并可能导致死亡,尚无这些患者使用干扰素单药治疗的安全性资料。

在治疗过程中,合并感染患者应该密切观察其肝失代偿的征兆和症状(包括腹水、脑病、静脉曲张出血、肝合成功能下降),即Child-Pugh分级>7。Child-Pugh分级可能受到与治疗相关因素的影响(即高间接胆红素血症,白蛋白下降),未归于肝失代偿。一旦出现肝失代偿,立刻停止对患者进行本品治疗。

13.转氨酶正常的慢性丙型肝炎患者

本品对转氨酶正常患者的疗效判断基于对持续血清学应答替代标志物(治疗24周后,HCV RNA <50IU/ml)的评价。对这类患者治疗的益处必须根据个体进行评价,必须考虑到治疗引起生活水平的下降和风险。

14.其它

采用本品治疗的患者应避免饮酒或限制酒精摄入量,每日最高摄入量应为20g。

15.实验室检查

在使用本品治疗前,建议所有患者进行血常规检查和生化检查。

- 下列指标是开始治疗前要达到的基础值:
 - 1)血小板计数>90×10⁹/L
 - 2)ANC≥1.5×10⁹/L
 - 3)促甲状腺激素(TSH)和甲状腺激素(T4)在正常范围内或甲状腺功能可以完全控制
- 在开始治疗后以后,患者应在2周后进行血常规检查,在4周后进行生化检查。治疗期间应定期(至少每隔4周)进行上述检查。

在本品的临床研究中,白细胞计数(WBC)和ANC减少一般发生在开始本品治疗的二周内,此后的WBC和ANC进一步

步下降较少见。

在临床研究中,减量或停药后,ANC的减少是可逆的。本品有可能导致血小板减少,但在治疗结束后的随访期内可恢复到治疗前水平。在一些情况下有必要进行剂量调整(见【用法用量】)。

在临床试验中,本品和派罗欣180μg联合利巴韦林800mg治疗24周,本品18%的患者、派罗欣组11%的患者出现血红蛋白降低;本品和派罗欣180μg联合利巴韦林1000/1200mg治疗48周,本品34%的患者、派罗欣组33%的患者出现血红蛋白降低(见【不良反应】)。血红蛋白最大降幅一般出现在开始利巴韦林治疗4周内。

如果心血管状况出现任何恶化,利巴韦林治疗应暂停或终止(见【用法用量】)。与其它干扰素一样,本品与其它有可能引起骨髓抑制的药物合用时要慎重。

目前已有使用α-干扰素(包括本品)导致的甲状腺功能异常或以前存在的甲状腺功能异常加重的报道。在慢性丙型肝炎患者使用本品之前应测量TSH水平。如果通过药物手段可以使TSH维持在正常范围也可以开始本品治疗。在治疗过程中如果出现甲状腺功能可能异常的临床症状,建议监测患者的TSH水平。如果出现甲状腺功能异常,而通过药物方法TSH维持在正常范围,则可以继续本品治疗。

对驾驶和操作机械的影响

尚未对驾驶和操作机械的影响进行研究。但使用时应考虑本品的不良反应。对使用本品出现轻微头晕、意识模糊、嗜睡和疲劳的患者,应注意不要驾驶交通工具和操作机械。

特殊说明

不相容性:

因为未进行本品与其它药物的不相容性研究,不允许将本品与其它药物混合使用。

处理和丢弃说明:

本品预充式注射器或西林瓶装药液仅为一次性使用,未用的溶液应予丢弃。

本品溶液使用前必须用肉眼观察,如注射剂中有可见颗粒或颜色变化,应弃用。

注射器和尖锐物处理必须严格遵守下述关于注射器和其它医用尖锐物的使用和处理指导:

- 针头和注射器不得重复使用;
 - 将所有使用过的针头和注射器放入盛放尖锐物的容器中(不会被刺穿容器);
 - 将该容器放在儿童不易触及的地方;
 - 避免将使用过的尖锐物容器放在生活垃圾中;
 - 按照当地环保法规要求或者按医护人员指导来处理针头和注射器,以及用于盛放它们的容器。
- 应该给在家用药的患者提供不会被刺穿的容器用于盛放使用过的注射器和针头。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无本品用于妊娠妇女的资料。本品对人类妊娠的潜在危险性未知。妊娠期禁止使用本品(见【禁忌】)。

使用本品治疗期间患者应采取有效避孕措施。利巴韦林对所有动物种属均引起明显的致畸作用和胚胎毒性,利巴韦林禁用于妊娠妇女或其性伴侣处于妊娠期的男性。利巴韦林治疗的女性患者和男性患者的性伴侣要特别注意避免妊娠。

任何避孕措施都可能失败,因此在治疗期间和治疗结束后6个月内有龄妇女和他们的性伴侣均应同时采取2种有效的避孕措施至关重要。与利巴韦林联合治疗时,请同时参阅利巴韦林的说明书(特别是【禁忌】、【注意事项】、以及【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

目前尚不清楚本品及其赋型剂是否是经人乳排泄,因此要根据药物治疗对母亲的重要性来决定停止哺乳还是停止治疗。

【儿童用药】

尚未对18岁以下患者用药进行充分研究。

【老年用药】

尚未对老年患者用药进行充分研究。

【药物相互作用】

在本品联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎患者的Ⅲ期临床试验中进行了本品和富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF)的药物相互作用研究,未发现本品和TDF有相互作用,提示本品和核苷(酸)类似物联合使用时药物相互作用风险较低。

【药物过量】

尚未进行药物过量研究。

【临床药理】

1.健康人群的药代动力学

在随机盲法、阳性药对照、单次给药、剂量递增的健康人体耐受性、药代动力学和药效动力学研究中,本品90μg、180μg、270μg和派罗欣180μg的清除半衰期分别为58.29小时、49.75小时、57.48小时和57.97小时,显示两药物具有相似的清除半衰期。本品180μg单次皮下注射后,峰浓度出现在用药后24小时(12-72小时),血清药物暴露量AUC_{0-∞}为1003±326.03ng·h/mL,C_{max}为9.963±4.08ng/mL,C_{min}和AUC_∞随剂量增加而增加,吸收速率和消除速率不受给药剂量影响。本品的代谢机制尚未完全阐明。大量试验显示本品主要在肝脏中代谢,代谢物主要通过肾脏排出体外。

2.慢性乙型、丙型肝炎患者的药代动力学

在慢性丙型肝炎患者中,每周给药一次,连续4周后,本品血清药物浓度基本稳定。单次给药本品的血清药物浓度至少能够维持一周(168小时)。在慢性丙型肝炎患者中,每周给药一次,血清中本品浓度与剂量呈相关性增长。慢性乙型肝炎患者的药代动力学特点与慢性丙型肝炎患者类似。

【临床试验】

1.慢性乙型肝炎

(1)试验B0176

在中国43个研究中心进行的随机开放、阳性药对照Ⅲ期临床试验(B0176),比较了本品与派罗欣治疗慢性乙型肝炎成年患者的疗效。本试验共入组患者820名,随机分配至两个组:派格宾组538例、派罗欣组282例。派格宾和派罗欣均皮下注射,每周一次,共治疗48周。主要疗效指标为完成治疗后,停药24周随访(第72周)时HBeAg血清转换的受试者比例。

本试验中,HBV DNA定量采用COBAS Taqman HBV 病毒定量检测试剂盒(罗氏公司)进行检测,乙肝表面标记物(HBsAg、HBeAb、HBeAg、HBsAb)采用Elecsys电化学发光试剂盒(罗氏公司)进行检测,包括筛选在内的所有检测均为中心实验室完成。

本品及派罗欣随访期结束时应答率见表10。

表10:慢性乙型肝炎患者的血清学、病毒学和生物化学应答率

	派格宾180μg, 48周	派罗欣180μg, 48周	组间比较(P值)
PP数据集	(n=413)	(n=210)	
HBeAg血清转换率	31%	27%	0.3436
HBV DNA检测不到*	8%	5%	0.1329
ALT复常*	53%	48%	0.2753
HBeAg血清转换率	2%	1%	0.3496
FAS数据集	(n=538)	(n=282)	
HBeAg血清转换率	27%	23%	0.1493
HBV DNA检测不到	7%	5%	0.1755
ALT复常*	51%	44%	0.0467
HBeAg血清转换率	2%	1%	0.7605

*HBV DNA检测下限为20IU/mL。

*ALT复常是对基线ALT检测大于正常值上限的受试者进行分析,其中PPS派格宾组404例,派罗欣组207例;FAS派格宾组527例,派罗欣组277例。

(2)一项多中心、随机、对照确证聚乙二醇干扰素α-2b注射液联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗慢性乙型肝炎的安全性和疗效的临床试验

在中国开展了一项多中心、随机、对照试验,确证聚乙二醇干扰素α-2b注射液联合替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的安全性和疗效。369例NAs治疗后HBsAg<1500IU/mL、HBV DNA<100 IU/mL、HBeAg<10 COI的慢性乙型肝炎患者按1:1:1随机进入富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)单药组、派格宾*180μg联合替诺福韦组或派格宾*90μg联合替诺福韦组三个组中的任何一组接受治疗,329例受试者完成研究。所有患者治疗144周,停药随访24周。TDF单药组患者先进行单药治疗48周后,根据患者意愿可继续TDF单药治疗至144周,后随访24周(随访期间继续口服TDF);也可转用派格宾*180μg联合TDF继续治疗至144周,治疗结束后随访24周。所有患者在派格宾*联合TDF治疗期间,以12周为一个治疗单元:TDF 300mg 口服,每日一次;派格宾*每周一次,连续8周,停药4周,反复进行,至治疗期结束。

有效性结果:治疗结束后随访24周时,派格宾*180μg联合TDF组的HBsAg阴转率为31.4%,对比TDF单药组的HBsAg阴转率5.3%。次要疗效指标中,NAs经治的派格宾*180μg联合TDF组患者随派格宾*给药次数增加,HBsAg水平降低,由2.319(0.8118)(log₁₀ IU/mL)逐渐降低至0.618(1.6452)(log₁₀ IU/mL),降幅为1.691(1.3902)(log₁₀ IU/mL),TDF单药组变化不大;联合用药组随派格宾*给药次数增加,HBsAg阴转率逐渐升高,由1.7%(4周)升高至31.4%(停药24周),TDF单药组仅1例患者获得HBsAg阴转;停药随访24周时,TDF单药组获得阴转的1例受试者未复发,派格宾*180μg联合TDF组复发率为9.8%;NAs经治患者派格宾*180μg联合TDF治疗结束后停药随访24周时的HBsAg阴转且HBV DNA检测不到的受试者比率为31.4%(38/121)。

2.慢性丙型肝炎

本品在中国38个研究中心进行的随机开放、阳性药对照Ⅲ期临床试验(C0158),比较了本品与派罗欣联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎成年患者的疗效。

试验包括两个研究组:基因2/3型研究组,以及以基因1型为主的非2/3型研究组。主要疗效指标均为完成治疗后,停药24周时HCV RNA 低于检测下限的患者比例,即持续病毒学应答(SVR)。

本研究中的HCV RNA定量采用COBAS Taqman HCV 病毒定量检测试剂盒,HCV RNA检测下限为15IU/mL。入选的患者为慢性丙型肝炎患者, HCV RNA定量≥2000IU/mL。本品及派罗欣均为180μg,腹部或大腿皮下注射,每周一次;每日口服利巴韦林。

基因2/3型研究组中,共有241名患者随机入组。本品治疗组(n=158)或派罗欣治疗组(n=83)给药剂量均为180μg,腹部或大腿皮下注射,每周一次;每日口服利巴韦林(800mg/天),治疗24周。停药后随访24周。

以基因1型为主的非2/3型研究组中,共有529名患者随机入组。本品治疗组(n=351)或派罗欣治疗组(n=178)给药剂量均为180μg,腹部或大腿皮下注射,每周一次;每日口服利巴韦林(<75kg,1000mg/日;≥75kg,1200mg/日),治疗48周。停药后随访24周。

本品及派罗欣的病毒学应答率及复发率见表11。

表11:试验C0158中患者病毒学应答率和复发率

	基因2/3型患者			非基因2/3型患者		
	派格宾180μg+利巴韦林800mg 24周	派罗欣180μg+利巴韦林800mg 24周	组间比较P值	派格宾180μg+利巴韦林1000/1200mg 48周	派罗欣180μg+利巴韦林1000/1200mg 48周	组间比较P值
PP数据集	(n=140)	(n=71)		(n=284)	(n=150)	
SVR24*	88%	86%	0.7060	81%	81%	0.8498
复发率*	12%	12%	0.9573	13%	15%	0.5105
FAS数据集	(n=158)	(n=83)		(n=351)	(n=178)	
SVR24	85%	80%	0.2402	70%	74%	0.2970
复发率	11%	13%	0.7364	13%	16%	0.4552

*SVR24指治疗结束并且停药24周随访HCV RNA定量低于检测下限(15IU/mL)。

*复发指停药后结束HCV RNA定量低于检测下限,但停药24周随访时HCV RNA定量高于检测下限。