

核准日期：2018 年 10 月 10 日

修改日期：2019 年 12 月 01 日

## 培集成干扰素 $\alpha$ -2 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：培集成干扰素  $\alpha$ -2 注射液

商品名称：派益生<sup>®</sup> PEGINFER<sup>®</sup>

英文名称：Peginterferon alfacon-2 Injection

汉语拼音：Pei Jicheng Ganraosu  $\alpha$ -2 Zhushuye

### 【成份】

活性成份：培集成干扰素  $\alpha$ -2

活性成份来源：培集成干扰素  $\alpha$ -2 系由高效表达集成干扰素  $\alpha$ -2 的大肠杆菌，经发酵、分离和高度纯化后得到的集成干扰素  $\alpha$ -2，经聚乙二醇修饰和高度纯化后制成。

辅料：山梨醇、聚山梨酯80、甲硫氨酸、盐酸组氨酸、氢氧化钠、注射用水。

### 【性状】

本品为澄明液体，不得含有肉眼可见不溶物。

### 【适应症】

本品适用于治疗成人慢性丙型肝炎（HCV）。

患者必须无肝脏失代偿表现。治疗慢性丙型肝炎时本品最好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采用本品单药治疗。

### 【规格】

0.15 mg/1.0ml/支

### 【用法用量】

#### 1. 标准剂量

本品单药或联合利巴韦林治疗的推荐剂量为 1.5 $\mu$ g/kg（0.15mg 等于 150 $\mu$ g）体重，每周 1 次皮下注射。联合治疗同时口服利巴韦林，口服利巴韦林 1000mg~1200mg/天，分早晚两次餐间服用（体重 < 75kg，1000mg/天；体重  $\geq$  75kg，1200mg/天）。根据 HCV 患者的病毒基因型决定疗程，基因 2/3 型患者不论病毒

载量大小建议治疗 24 周，非基因 2/3 型患者不论病毒载量大小建议治疗 48 周。见表 1。

不论病毒基因型如何，本品单药治疗的推荐疗程为 48 周。

表 1 本品联合治疗慢性丙型肝炎的推荐剂量和疗程

HCV 基因型	派益生每周剂量	利巴韦林每天剂量	疗程
基因 2/3 型	1.5 $\mu$ g/kg	口服利巴韦林，体重 < 75kg，1000mg/天； 体重 $\geq$ 75kg，1200mg/天	24 周
非基因 2/3 型	1.5 $\mu$ g/kg	口服利巴韦林，体重 < 75kg，1000mg/天； 体重 $\geq$ 75kg，1200mg/天	48 周

12 周后病毒无应答患者治疗方案调整：本品单药或与利巴韦林联合治疗 12 周内未出现病毒应答（病毒载量较基线相比降低  $< 2\log_{10}$ ），患者可与临床医师商讨是否调整治疗方案。

## 2. 发生不良反应时的剂量调整

对于由于中度及重度不良反应（包括临床表现和/或临床指标异常）必须调整剂量的患者，由 1.5 $\mu$ g/kg 逐级减量，初始一般减量到 1.0 $\mu$ g/kg，但有些病例需要将剂量再减到 0.75 $\mu$ g/kg。随着不良反应的减轻，可逐渐增加或恢复到初始剂量。

### 2.1 血液学指标

#### 2.1.1 中性粒细胞计数(ANC)

根据患者具体情况，当中性粒细胞计数为  $0.5\sim 0.75\times 10^9/L$  时，建议暂不注射，给予升白细胞药物对症治疗，隔天复查血象。1) 如中性粒细胞计数恢复到  $\geq 0.75\times 10^9/L$ ，当天原剂量注射本品；2) 如中性粒细胞计数为  $0.5\sim 0.75\times 10^9/L$  时，建议由原来的剂量下调一个剂量治疗，继续使用升白细胞药物对症治疗；3) 如中性粒细胞计数  $< 0.5\times 10^9/L$ ，建议暂时停药。

当注射日患者的中性粒细胞计数  $< 0.5\times 10^9/L$ ，建议暂时停药，给予升白细胞药物对症治疗，隔天复查血象。1) 如中性粒细胞计数恢复至  $\geq 0.75\times 10^9/L$ ，则按原来剂量下调一个剂量治疗，如下个注射日中性粒细胞计数  $\geq 0.75\times 10^9/L$ ，则恢复至调整前剂量治疗；2) 如果中性粒细胞计数  $< 0.75\times 10^9/L$ ，建议再次停药。

#### 2.1.2 血小板计数 (PLT)

根据患者的具体情况，当血小板计数为  $30\sim 50\times 10^9/L$  时，建议由原来的剂量下调一个剂量治疗，同时给予血小板升高治疗药物对症治疗。一周后复查血象，1) 如恢复血小板计数  $\geq 50\times 10^9/L$ ，建议治疗剂量恢复至调整前剂量；2) 如血小板计数无明显改变，再下调一个剂量。一周后复查血象，如血小板计数恢复至  $\geq 50\times 10^9/L$ ，按前步骤处理，如血小板计数仍无明显改变，建议酌情调整剂量。

当任一检查发现血小板计数  $< 30\times 10^9/L$ ，建议暂停给药，给予血小板升高药物。一周后复查血象，1) 如血小板计数恢复至  $\geq 50\times 10^9/L$ ，恢复停药前剂量的下一个剂量。再一周复查血象，如血小板计数  $\geq 50\times 10^9/L$ ，建议治疗剂量恢复至停药前剂量；2) 如血小板计数为  $30\sim 50\times 10^9/L$ ，建议按照上述减量标准处理；3) 如仍小于  $30\times 10^9/L$ ，建议停药。若停药后剂量恢复时，ANC 和 PLT 处于不同剂量调整水平，建议取低剂量。

### 2.1.3 血红蛋白(Hb)

当血红蛋白 (Hb) 降低时，建议对利巴韦林进行剂量调整如下：

当  $80\text{ g/L} < \text{血红蛋白} < 100\text{ g/L}$  或任意连续四周治疗期间血红蛋白下降  $\geq 20\text{ g/L}$ ，建议按每次  $100\sim 200\text{ mg}$  的幅度逐级减量，同时使用促红素类药物进行对症治疗并于一周后复查血象。如血红蛋白  $\geq 100\text{ g/L}$ ，建议按相同的减量幅度恢复至初始剂量。

当血红蛋白  $\leq 80\text{ g/L}$ ，建议暂停利巴韦林，使用促红素类药物进行对症治疗。一周后复查血象，1) 如血红蛋白  $\geq 100\text{ g/L}$ ，建议恢复停药前利巴韦林剂量；2) 如  $80\text{ g/L} < \text{血红蛋白} < 100\text{ g/L}$  或任意连续 4 周治疗期间血红蛋白下降  $\geq 20\text{ g/L}$ ，建议按照减量标准进行调整；3) 如血红蛋白  $\leq 80\text{ g/L}$ ，建议继续停药同时再次使用促红素类药物进行对症治疗。

注：停用本品时，利巴韦林未在停药标准，可继续使用利巴韦林。

永久停药同时停用利巴韦林。

## 2.2 肝脏功能

慢性肝炎患者肝功能经常出现波动。与  $\alpha$  干扰素相同，使用本品治疗后，会发生丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高，包括病毒应答改善的患者。当丙型肝炎患者出现 ALT 持续升高到超过 10 倍正常值上限，伴有黄疸进行性升高，或伴有明显临床症状，经临床评估确认后，决定是否停药。

## 2.3 特殊人群

### 2.3.1 肝功能不全患者

尚无本品用于严重肝功能不全患者的研究，禁止将本品用于此类患者（见【禁忌】）。

### 2.3.2 肾功能不全患者

尚无本品用于严重肾功能不全患者的研究，禁止将本品用于此类患者（见【禁忌】）。

## 2.4 其他

需要减量或停药的其他因素包括：血清总胆红素>3 倍正常上限（ULN）并排除溶血因素影响；凝血酶原活动度<40%；腹水；肝性脑病等肝功能失代偿表现；治疗过程中出现不能控制的甲状腺疾病、糖尿病；中度及以上的精神异常；严重过敏反应；治疗过程中出现心、脑、肺、肾脏、眼底等部位的严重病变，包括但不限于视网膜病变、肾脏损害（间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等）、心血管并发症（严重的心律失常、缺血性心脏病和心肌病等）和间质性肺炎等，或临床医师认为需要减量或停药的情况。

### 【不良反应】

本品的大规模多中心、随机开放、平行、阳性对照的III期临床试验评价了本品与派罗欣®（聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a注射液）联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的疗效及安全性，本品不良反应的频率和严重性与聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a注射液相似。

#### 1. 十分常见（ $\geq 10\%$ ）的不良反应

本品联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎十分常见的不良反应发生于胃肠道系统（恶心）、神经系统（头痛、头晕）、各种肌肉骨骼及结缔组织疾病（骨骼肌肉疼痛、关节痛）、皮肤及皮下组织类疾病（皮疹、瘙痒）、眼器官疾病（视网膜渗出、视网膜出血）、代谢及营养类疾病（食欲下降）、全身性疾病及给药部位各种反应（发热、乏力、流感样疾病）、各类实验室检查（白细胞减少、血小板下降、中性粒细胞降低）。

表 2 各系统十分常见不良反应数据（ $\geq 10\%$ ）

名称	基因 2、3 型 HCV 患者	非基因 2、3 型 HCV 患者
----	-----------------	------------------

	派益生®+利巴韦林 (N=142) 24周 发生率 (%)	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液+利巴韦林 24周 (N=72) 发生率 (%)	派益生®+利巴韦林 (N=332) 48周 发生率 (%)	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液+利巴韦林 48周 (N=166) 发生率 (%)
各类检查				
嗜中性粒细胞计数降低 <sup>†††</sup>	81.8	81.9	83.6	79.8
白细胞计数降低	74.8	75.0	81.0	80.4
血小板计数降低	22.4	25.0	19.6	28.0
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	49.0	48.6	48.5	42.3
乏力	43.4	38.9	41.7	33.9
流感样疾病	10.5	5.6	15.2	19.6
胃肠系统疾病				
恶心	23.8	11.1	18.8	17.3
各类神经系统疾病				
头痛	46.9	38.9	44.9	44.0
头晕	24.5	25.0	24.4	23.8
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
骨骼肌肉疼痛	36.4	38.9	24.1	23.2
关节痛	12.6	11.1	11.6	10.7
皮肤及皮下组织类疾病				
皮疹	11.2	12.5	11.3	12.5
瘙痒	12.6	9.7	11.0	16.7
眼器官疾病				
视网膜渗出	16.1	11.1	18.8	10.7
视网膜出血	13.3	18.1	12.8	13.7
代谢及营养类疾病				
食欲下降	20.3	15.3	22.3	15.5

## 2. 常见（1%~10%，含 1%）的不良反应

本品联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者的常见不良反应（1%~10%，含 1%）包括：

1) 各类检查：血红蛋白降低、红细胞计数下降、眼底镜检查异常、结合胆红素升高、血胆红素升高、ALT升高、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高、抗甲状腺抗体阳性、血促甲状腺激素降低、抗核抗体阳性、血甘油三酸酯升高、葡萄糖升高、甲状腺功能检查异常。

2) 全身性疾病及给药部位各种反应：寒热不耐受、注射部位肿胀、注射部位变色、注射部位瘙痒、注射部位皮疹、注射部位痛、盗汗、寒战、多汗、寒冷感、疲乏。

3) 胃肠道系统疾病：口干、呕吐、上腹痛、腹痛、上腹不适、口腔溃疡、牙龈出血、腹泻、牙疼、味觉障碍、肠胃气胀、腹胀、便秘。

4) 各类神经系统疾病：失眠、嗜睡、睡眠质量差、记忆损害、困倦。

5) 各种肌肉骨骼及结缔组织：背痛、腰肋疼痛、肢体疼痛、肌肉骨骼不适、关节肿胀、骨痛、骨骼肌肉疼痛。

6) 皮肤及皮下组织类疾病：脱发、皮肤干燥、皮肤黏膜红疹、皮肤剥脱、皮肤疼痛、过敏性皮炎。

7) 眼器官疾病：眼部干燥感、眼痛、视物模糊、视觉灵敏度减退、眼睛瘙痒症、眼部不适。

8) 代谢及营养类疾病：高甘油三酯血症、体重降低、高血糖症。

9) 呼吸系统、胸及纵隔疾病：咳嗽、口咽疼痛、鼻咽炎、呼吸困难、胸部不适、胸痛、咽干、鼻衄。

10) 心脏器官疾病：心悸、心动过速。

11) 血液及淋巴系统疾病：贫血、溶血性贫血。

12) 内分泌系统疾病：甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症。

13) 精神病类：烦躁不安、乖僻、厌食和贪食症状、抑郁。

14) 耳及迷路类疾病：耳鸣。

15) 肝胆系统疾病：肝痛、肝脂肪变性。

16) 肾脏及泌尿系统疾病：尿路感染。

### 3. 抗干扰素抗体

本品和聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a注射液治疗基因2/3型慢性丙型肝炎患者，抗干扰素中和抗体的发生率分别为0.7% (1/142)和1.4% (1/72)；本品和聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a注射液治疗非基因2、3型慢性丙型肝炎患者，抗干扰素的中和抗体的发生率分

别为0.6% (2/332)和0.6% (1/166)。本品和聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a注射液的抗干扰素中和抗体发生率无显著差异，中和抗体的出现并不影响本品治疗的疗效或者安全性。

#### 4. 甲状腺功能

使用本品治疗慢性丙型肝炎有可能导致患者甲状腺功能异常，并需要临床干预治疗（见【注意事项】）。本品与利巴韦林联合治疗基因2/3型慢性丙型肝炎患者出现甲状腺功能减退症的发生率为2.8%；治疗非基因2/3型慢性丙型肝炎患者甲状腺功能减退症的发生率为3.3%，甲状腺功能亢进症的发生率为3.9%。与聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a注射液类似。

#### 【禁忌】

- 对活性成分、 $\alpha$ -干扰素或本品的任何辅料过敏者。
- 自身免疫性肝炎或有自身免疫性疾病病史者。
- 严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化。
- 联合用药时，严重的肾脏疾病（慢性肾病、肾功能不全等）患者。
- 有严重的精神疾病或严重的精神疾病史，主要是抑郁。
- 妊娠。
- 当本品和利巴韦林联合使用时，请同时参阅利巴韦林说明书中的【禁忌】部分。
- 有严重心脏疾病史，包括6个月内有不稳定或未控制的心脏病（见【注意事项】）。

#### 【注意事项】

##### 1. 精神症状和中枢神经系统（CNS）

使用普通干扰素或者聚乙二醇化的长效干扰素治疗，包括使用本品，有可能出现严重的精神方面的不良反应。无论患者是否有精神疾病史，都有可能出现抑郁、自杀心态和自杀企图。有抑郁史的患者应慎用本品。医生应对出现抑郁症现象的患者进行监控。在使用本品治疗前，医生应告知患者有可能出现抑郁，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。对于有精神疾病病史的患者进行本品给药时，需要警告和监测其抑郁的迹象。

##### 2. 心血管系统

心血管事件，如高血压、室上性心律失常、胸痛和心肌梗塞，与干扰素治疗有关。利巴韦林可诱导贫血进而加重心脏疾病，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。

推荐有心脏疾病的患者在开始本品治疗前进行心电图检查。

### 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。当丙型肝炎患者出现ALT持续升高到超过10倍正常值上限，伴有黄疸进行性升高，或伴有明显临床症状，经临床评估确认后，决定是否停药（见【用法用量】）。

### 4. 过敏

急性过敏反应(如荨麻疹、血管性水肿、支气管痉挛、过敏性休克)在干扰素类药物治疗期间鲜有报告。如果在本品使用期间出现此类反应，要立即停药并进行适当的药物治疗。一过性皮炎建议密切观察，一般不需中断治疗。

### 5. 自身免疫性疾病

普通干扰素和聚乙二醇干扰素临床使用过程中，有报道产生针对干扰素和聚乙二醇的抗体。在使用干扰素治疗期间，自身免疫性疾病更易发生在本身有自身免疫性疾病倾向的患者中。对伴有自身免疫性疾病的患者应慎用本品。

### 6. 内分泌系统

与普通干扰素和聚乙二醇干扰素一样，本品联合利巴韦林可能引起甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症，使用本品治疗期间可能会出现高血糖及糖尿病，因此建议监测TSH和血糖水平。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

应用本品的所有患者在治疗前需进行血常规、血液化学检查。下列基线指标可作为临床用药的指标：血小板 $\geq 90 \times 10^9/L$ ；中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 。建议根据临床需要定期监测。

### 8. 发热

干扰素药物在临床使用中会导致流感样症状，多出现发热。在使用本品治疗

过程中，应排除其它原因导致的发热。

#### 9. 眼部改变

偶有报告 $\alpha$ -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。使用本品治疗前，所有患者均应进行眼科检查，如在治疗期间出现视力下降或者视野缺损必需要进行眼科检查，这些眼部异常也可发生在其他疾病时，如果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. 呼吸系统改变

本品与其它干扰素和聚乙二醇干扰素一样，在用药期间出现呼吸困难、胸部不适、鼻咽炎等。如果出现持续的或原因不明呼吸系统症状加重、肺功能异常，应停用本品。

#### 11. 移植

肾脏、肝脏移植的患者应用本品的安全性和有效性尚未研究。

#### 12. 代谢紊乱

本品与其他 $\alpha$ -干扰素和聚乙二醇干扰素一样，临床治疗期间可能会出现高甘油三脂血症、高血糖症、体重下降、食欲减退，因此建议监测血脂、血糖水平。

#### 13. 对驾驶和操作机械的影响

尚未进行本品对驾驶和操作机械的影响研究。使用本品期间，如出现轻微头晕、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。

#### 14. 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 $\geq 90 \times 10^9/L$ 。
- 2) 中性粒细胞计数 (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 。
- 3) TSH 和甲状腺素 (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 (WBC) 计数和中性粒细胞计数 (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】）。

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】）。

目前已有使用 $\alpha$ -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。在治疗过程中如果患者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。

## 15. 其他

有报道 $\alpha$ -干扰素可加重既往存在的牛皮癣和肉状瘤病，因此建议对于牛皮癣和肉状瘤病患者评估风险后酌情考虑应用本品。

### 特殊说明

不相容性：本品未进行不相容性的研究，不准将本品与其他药物混合使用。

### 处理和丢弃说明

剩余未用的溶液应予丢弃。

本品溶液使用前必须用肉眼观察注射剂中是否有颗粒或颜色变化。

剩余未用和过期药物的处理：释放到环境中去的药物应最小化。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

动物实验显示本品有生殖毒性（见【药理毒理】）。目前尚无本品用于妊娠妇女的资料，妊娠期妇女禁止使用本品。

使用本品治疗期间患者应采取有效的避孕措施。

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。

本品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】）。

任何避孕措施都可能失败，建议在治疗期间和停药6个月内的育龄妇女和性伴侣都应采取有效的避孕措施。尚不清楚本品及其中的成分能否经乳汁分泌，因

此要根据药物治疗对哺乳期妇女的重要性综合考虑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】

尚无本品应用于超过65岁的老年患者研究资料，超过65岁老年患者慎用本品。

#### 【药物相互作用】

在单剂量、多剂量药代动力学和药效动力学研究中未发现本品与利巴韦林之间的药代动力学、药效动力学相互作用。

#### 【药物过量】

本品没有药物过量的临床经验。

#### 【临床试验】

本品联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎（HCV）。一项多中心、随机、开放、平行、阳性对照评价本品治疗慢性丙型肝炎疗效及安全性的III期临床试验，比较了本品和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 注射液的疗效和安全性。基因 2、3 型受试者研究组共 214 例，本品 142 例，聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 注射液 72 例。非基因 2、3 型研究组受试者共 498 例，本品 332 例，聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 注射液 166 例。

##### 1. 基因 2/3 型受试者治疗 24 周，停药随访 24 周

- 本品 1.5 $\mu$ g/kg，每周 1 次皮下注射；联合口服利巴韦林 1000mg-1200mg/d，分早晚两次餐间服用（体重 < 75kg，1000mg/d；体重  $\geq$  75kg，1200mg/d）；
- 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 注射液 180 $\mu$ g/次，每周 1 次皮下注射；联合口服利巴韦林 1000 mg~1200mg/d，分早晚两次餐间服用（体重 < 75kg，1000mg/d；体重  $\geq$  75kg，1200mg/d）。

基因 2/3 型受试者接受本品治疗 24 周，并随访 24 周后，本品和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 注射液组的 FAS（全分析数据集）SVR 分别为 76.8%和 75.0%；PPS（符合方案集）的 SVR 分别为 87.1%和 79.4%。本品的疗效非劣于聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 注射液。

表 3 基因 2/3 型受试者疗效分析

应答率	全分析数据集 (FAS)		符合方案集 (PPS)	
	派益生®+利巴韦林 24 周 (N=142)	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液+利巴韦林 24 周 (N=72)	派益生®+利巴韦林 24 周 (N=124)	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液+利巴韦林 24 周 (N=68)
治疗 12 周应答率	97.9%	95.8%	99.2%	95.6%
治疗 24 周应答率	96.5%	95.8%	97.6%	95.6%
停药随访 24 周应答率	76.8%	75.0%	87.1%	79.4%

## 2. 非基因 2/3 型受试者治疗 48 周，停药随访 24 周

- 本品 1.5μg/kg, 每周 1 次皮下注射; 联合口服利巴韦林 1000mg~1200mg/d, 分早晚两次餐间服用 (体重 < 75kg, 1000mg/d; 体重 ≥ 75kg, 1200mg/d);
- 聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液 180μg/次, 每周 1 次皮下注射; 联合口服利巴韦林 1000mg~1200mg/d, 分早晚两次餐间服用 (体重 < 75kg, 1000mg/d; 体重 ≥ 75kg, 1200 mg/d)。

非基因 2/3 型患者接受本品治疗 48 周，并随访 24 周后，FAS（全分析集）的 SVR 为 72.6%，聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液组为 72.9%。PPS（符合方案集）的 SVR 分别为 81.4%和 83.4%。本品的疗效非劣于聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液。

表 4 非基因 2/3 型受试者疗效分析

应答率	全分析数据集 (FAS)		符合方案集 (PPS)	
	派益生®+利巴韦林 48 周 (N=332)	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液+利巴韦林 48 周 (n=166)	派益生®+利巴韦林 48 周 (N=295)	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液+利巴韦林 48 周 (n=145)
治疗 12 周应答率	85.2%	88.0%	85.8%	90.3%
治疗 24 周应答率	89.8%	91.6%	90.8%	94.5%
治疗 48 周应答率	89.2%	90.4%	90.2%	93.8%
停药随访 24 周应答率	72.6%	72.9%	81.4%	83.4%

## 【药理毒理】

### 1. 作用机制

本品是由集成干扰素 α-2 的蛋白 N 端氨基连接 1 个聚乙二醇分子 (20KD) 形成的长效干扰素。干扰素可与细胞表面的 α 特异性受体结合，触发细胞内复杂的信号传递途径，激活基因转录，调节多种生物效应，包括抑制感染细胞内的病

毒复制、抑制细胞增殖，并具有免疫调节作用。本品具有非聚乙二醇结合的普通干扰素的体外抗病毒和抗增殖的活性。

## 2. 药效学

本品的药效学特点与天然的或普通的人  $\alpha$  干扰素以及重组集成干扰素相似，而药代动力学存在差异。20 KD 聚乙二醇的分子结构直接影响临床药理学特点，因为聚乙二醇部分的大小和支链结构决定了药物的吸收、分布和消除特点。

健康人单次注射本品 1~2 $\mu$ g/kg 后，抗病毒活性指标即血清 2, 5-寡腺苷酸合成酶 (2, 5-OAS) 活性迅速升高，42 小时后达到峰值。新喋呤和  $\beta$  微球蛋白在注射本品后 65 小时和 99 小时达到峰值。2,5-A、新喋呤和  $\beta$  微球蛋白的血药浓度与剂量呈正相关，并可持续维持一周以上。

HCV 患者单次、多皮下注射 1~2 $\mu$ g/kg 本品后，在药后 48~60 小时后 2,5-A 达到最高，药后 24~264 小时内一直维持在较高水平，336 小时仍为给药前的 2~3 倍。多次给药的波峰-波谷的 2,5-A 浓度维持在有效浓度范围内，波动范围较小。患者单次、多次皮下注射本品后，血清中新喋呤浓度逐渐升高，36~48 小时最高，药后 24~120 小时内一直维持在较高水平。患者多次给药的波峰—波谷的新喋呤浓度维持在有效浓度范围内，且波动较小。患者体内的 2, 5-OAS 和新喋呤活性可维持一周以上。说明本品具有长效干扰素的相关作用。

## 3. 毒理研究

生殖毒性研究：本品开展了对大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验和胚胎-胎仔发育毒性试验研究，结果显示本品对大鼠生育力和早期胚胎发育毒性的无毒性反应剂量为 60 $\mu$ g/kg，对大鼠胚胎-胎仔发育毒性的无毒性反应剂量为 180 $\mu$ g/kg。

### 【药代动力学】

#### 1. 健康人群的药代动力学

吸收：健康受试者皮下注射 1.5  $\mu$ g/kg 本品后，药物吸收较快，药后 9~72 小时内血清中的药物浓度一直维持在一个较高水平（平均为 425.2~386.7  $\mu$ g/mL），药后 168 小时血清中仍能检测到一定水平的药物浓度，AUC (0-168h) 达到 53.18  $\pm$  25.05  $\mu$ g/L·h，达峰时间中位数为 20 小时，峰浓度  $C_{max}$  为 0.617  $\pm$  0.325  $\mu$ g/L。

分布：健康人皮下注射 1.5  $\mu$ g/kg 本品后的表观分布容积 1.853  $\pm$  1.048 L/kg，本品主要分布在血液和组织器官中。

代谢：本品的代谢机制尚未完全阐明。豚鼠试验显示本品主要通过肝脏中代谢，代谢物主要通过尿液、粪便和胆汁排泄。

清除：健康人皮下注射 1.5 μg/kg 本品后的清除率为  $0.047 \pm 0.064$  L/h/kg；吸收相半衰期  $t_{1/2\alpha}$  和消除相半衰期  $t_{1/2\beta}$  分别为  $10.1 \pm 9.7$  小时和  $51 \pm 37$  小时。

## 2. 慢性丙型肝炎患者的药代动力学

吸收：患者人群多次皮下注射 1~2μg/kg 本品后，平均峰浓度  $C_{\max}$  和药时曲线下面积  $AUC_{(0-t)}$  随剂量递增而相应增大，其中 1.5μg/kg 本品剂量下患者体内血清平均  $C_{\max}$  分别为  $0.825 \pm 0.443$  μg/L， $AUC_{(0-t)}$   $87.94 \pm 45.81$  μg/L·h，达峰时间中位数为 42 小时。

分布：患者人群多次 1.5μg/kg 皮下注射本品后的表观分布容积  $1.177 \pm 0.531$  L/kg，这与本品在健康人体内的表观分布容积相近，说明本品在慢性丙型肝炎患者和健康人体内的分布相似。

代谢：本品的代谢机制尚未完全阐明。豚鼠试验显示本品主要通过肝脏中代谢，代谢物主要通过尿液、粪便和胆汁排泄。本品可以通过人体的尿液排泄，尿药排泄速率以 8~12 小时最快，96 小时内单药给药组的累积排泄率为 10%~25%。

清除：患者多次皮下注射 1.5 μg/kg 本品后清除率为  $0.021 \pm 0.012$  L/h/kg，本品除部分从尿液中排泄外，可能还有以抗体介导或肝脏代谢等其他形式的途径清除。

**【贮藏】** 2~8℃ 避光保存和运输。请勿冷冻。

**【包装】** 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用覆聚四氟乙烯/六氟丙烯的共聚物膜氯化丁基胶塞，1 支/盒。

**【有效期】** 24 个月。

**【执行标准】** 国家药品监督管理局药品注册标准 YBS000882018

**【批准文号】** 国药准字 S20180008

**【药品上市许可持有人】**

企业名称：北京凯因科技股份有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街6号3号楼

邮政编码：100176                      医学咨询热线：4006-610-910

传真号码：010-67872896      电话号码：010-87120888

网址：[www.kawin.com.cn](http://www.kawin.com.cn)

**【生产企业】**

企业名称：北京凯因科技股份有限公司

生产地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街6号