

核准日期：2018年04月12日

修改日期：

### 重组细胞因子基因衍生蛋白注射液说明书

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：重组细胞因子基因衍生蛋白注射液

商品名称：乐复能® Novaferon®

英文名称：Recombinant Cytokine Gene Derived Protein Injection

汉语拼音：Chongzu Xibaoyinzi Jiyin Yansheng Danbai Zhusheyey

#### 【成份】

活性成分：重组细胞因子基因衍生蛋白，系用含有重组细胞因子基因衍生蛋白基因的大肠杆菌，经发酵、分离和高度纯化后制成。

辅料：氯化钠、聚山梨酯80、苯甲醇、乙酸钠、氢氧化钠、注射用水。

【性状】无色澄明液体。

【适应症】用于治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎。

【规格】10 μg/1.0ml/瓶；20 μg/1.0ml/瓶。

【用法用量】肌肉注射，一次10 μg，一日1次。连用12周后改为隔日1次，一周3次。连用24周。

#### 【不良反应】

一项III期临床研究结果显示，使用本品多数患者可出现发热（88.33%）、头痛（81.67%）、乏力（75.00%）、肌肉酸痛（72.78%）、胃肠系统反应（如恶心、食欲下降、呕吐等，发生率为68.33%）、轻度骨髓抑制（中性粒细胞下降和血小板降低分别为62.78%、47.78%）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）（17.22%）等。

其他不良反应包括注射部位瘙痒、门冬氨酸转移酶升高、头晕、低钙血症、畏寒、注射部位硬结、胆红素升高、口干、嗜睡、牙龈出血、注射部位红肿、鼻衄、胸闷、眼痛、寒战、肌痛、甲状腺功能亢进、皮疹、失眠、血红蛋白减少、咽痛、眼干、腰痛。

偶见的不良反应包括血清游离三碘甲状腺原氨酸升高、月经过多、r-谷氨酰转肽酶增加、背痛、便秘、促甲状腺激素降低、耳鸣、烦躁不安、腹痛、肝区不适、肌酸激酶升高、口唇疱疹、皮肤粗糙、皮肤干燥、睡眠差、心绞痛、胸痛、荨麻疹、眼胀、眼肿、腰酸、瘀斑、脂质性皮炎、瘙痒。

#### 【禁忌】

- （1）对本品及其所含成份有过敏史者禁用。
- （2）患有严重心脏疾病。
- （3）严重的肝、肾或骨髓功能不正常者。
- （4）癫痫及中枢神经系统功能损伤者。
- （5）有其它严重疾病不能耐受本品者，不宜使用。

#### 【注意事项】

（1）患者发生的不良反应常出现在用药初期，多为一过性和可逆性反应；如发生中等程度至严重的不良反应，可考虑调整患者的用药剂量或对某些病例停止使用本品。

（2）本品为无色透明液体，如遇有浑浊、沉淀等异常现象，则不得使用。包装有损坏、过期不能使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】禁用。

【儿童用药】尚不明确。

【老年用药】尚不明确。

【药物相互作用】尚不明确。

【药物过量】尚不明确。

#### 【临床试验】

一项随机、双盲、对照、多中心的III期临床研究结果显示，与对照药普通干扰素α2b（300万IU）比较，重组细胞因子基因衍生蛋白注射液治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎受试者12周，血清HBeAg转阴率为27.11%（45/166），对照药的血清HBeAg转阴率16.17%（27/167），重组细胞因子基因衍生蛋白注射液组的HBeAg转阴率显著高于对照药。延长用药时间至24周（其中后12周两组均使用重组细胞因子基因衍生蛋白注射液），重组细胞因子基因衍生蛋白注射液组的血清HBeAg转阴率为41.30%（38/92）；用药12周，重组细胞因子基因衍生蛋白注射液组与对照品组的HBV DNA血清转阴率分别为16.47%（28/170）和12.21%（21/172），HBeAg血清学转换率分别为21.08%（35例）和13.77%（23例），丙氨酸氨基转移酶（ALT）复常率分别为27.06%和20.93%。停药随访有部分受试者出现HBeAg

转阴和血清学转换。使用重组细胞因子基因衍生蛋白注射液后的不良反应的种类与反生率与对照药普通干扰素α2b相似。

检测结果显示，试验组的抗药抗体主要发生在双盲治疗4周后。至双盲治疗12周时，试验组与对照组的抗药抗体阳性率分别为98.82%和11.05%，抗药抗体滴度在双盲治疗8~12周达到最高值。在随后的开放治疗12周和停药随访期间，抗体滴度呈明显下降趋势。体外检测抗药抗体对人干扰素直接抑制特定病毒的中和试验结果显示，抗药抗体可以中和重组细胞因子基因衍生蛋白体外对受测病毒的抗病毒活性。分析抗药抗体阳性的亚组人群，结果发现双盲治疗12周时试验组的血清HBeAg转阴率为26.38%，明显高于对照组的血清HBeAg转阴率10.53%，提示研究药物的抗药抗体产生对疗效影响不明显。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

本品是具有干扰素样活性的非天然重组蛋白质。体外细胞系研究以及在体移植肿瘤模型研究显示，本品具有一定的抗肿瘤活性。

##### 毒理研究

重复给药毒性试验：

食蟹猴肌肉注射给予本品连续13周，剂量为0、12、48、180/120μg/kg，48、180/120μg/kg剂量组出现动物死亡。给药组动物首次给药后6小时内出现不同程度的发热；给药2周起出现体重下降、颤栗和/或活动减少并伴有摄食量减少，恢复期未见明显的异常征状。给药组动物可见肝、肾脏病变，骨髓增生抑制、睾丸病变等。

##### 生殖毒性

SD大鼠皮下注射给予本品的生育力和早期胚胎发育毒性试验及胚胎胎仔发育毒性试验结果显示，亲代动物NOEL为600μg/kg/天，对于生育力和生殖参数、胚胎胎仔毒性的NOEL为600μg/kg/天。

文献显示，干扰素类药物可引起妊娠灵长类动物发生流产，本品具有干扰素样活性，可能也具有类似作用。

#### 【药代动力学】

重组细胞因子基因衍生蛋白注射液I期临床试验药代动力学研究共入组22例慢性乙型肝炎患者，分为10 μg单次给药组、10 μg连续给药组、10 μg隔日连续给药组及20 μg隔日连续给药组，研究结果显示：10 μg单次给药后，2'，5'-OAS活性在24~48h达峰，峰浓度平均值接近300pmol/dl，证实重组细胞因子基因衍生蛋白注射液给药可以引起患者血清2'，5'-OAS活性的反应性增高；每日10 μg连续给药后血清2'，5'-OAS活性迅速升高，药后第5天达到322±194.0pmol/dl，变化趋势接近平台期，至药后25天尚能维持在较高水平；10 μg隔日连续给药组血清2'，5'-OAS活性变化趋势与每日连续给药组近似，药后血清2'，5'-OAS活性迅速升高第5天接近平台期，至药后39天尚能维持在较高水平；20 μg隔日连续给药组是在连续7天给予10 μg重组细胞因子基因衍生蛋白注射液基础上进行的，第8天开始20 μg隔日连续给药，一周三次，连续5周。结果显示，连续7天给予10 μg重组细胞因子基因衍生蛋白注射液后，血清2'，5'-OAS活性已升高至平台期（292.0±279.6pmol/dl），随后的20 μg隔日连续给药将血清2'，5'-OAS活性值一直维持在较高的水平，至连续给药结束。各时间点血清2'，5'-OAS活性与10 μg隔日连续给药组及10 μg隔日连续给药组相比均无统计学显著性差异（P>0.05），10 μg与20 μg给药组相比未显示出量效关系。

【贮藏】2~8℃避光保存和运输。

#### 【包装】

使用2ml中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射液用氯化或溴化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖封装。每小盒1瓶。

【有效期】18个月。

【执行标准】YBS00022018

【批准文号】10 μg/1.0ml/瓶：国药准字S20180002

20 μg/1.0ml/瓶：

#### 【生产企业】

企业名称：杰华生物技术（青岛）有限公司

生产地址：山东省青岛市崂山区科苑苑三路19号

邮政编码：266101

电话号码：4009901766

传真号码：（0532）88700827

网 址：www.genova.cn