

## 摩舒肝清膠囊

### Ribarin Capsules

#### 【說明】

Ribarin 膠囊內含可溶於水、微溶於酒精的白色晶狀粉末，充填於白色不透明的明膠膠囊中。每一個膠囊含有 ribavirin 200 mg。

#### 【作用】（依文獻記載）

Ribavirin 為一合成的核苷酸類似物，在體外試驗中可表現出對抗某些 RNA 病毒與 DNA 病毒的活性。在數個臨床試驗中，曾進行使用口服 ribavirin 單一療法用於治療慢性 C 型肝炎的試驗。試驗結果顯示，ribavirin 單一療法經過六至十二個月的治療以及後續的六個月追蹤之後，對於排除血清肝炎病毒（HCV-RNA）或改善肝組織的形態並無作用。

然而，在臨床試驗中，ribavirin 合併使用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 的反應效力較 pegylated Interferon 或 interferon alfa-2b 單獨使用來得大。Ribavirin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 對抗 C 型肝炎病毒的機轉目前尚不清楚。

#### 【臨床前藥理和毒性試驗】（依文獻記載）

將幼鼠由出生後第七天給藥至第六十三天顯現出在總體生長有一少數劑量相關的減少，隨後出現如輕微體重下降、冠腎長度縮小和骨頭長度縮小。這些影響有可回復的證據，且在骨頭方面並無發現組織病理學的作用。沒有觀測到 ribavirin 與神經行為或生殖發展有關的影響。與成年動物的其他臨床前試驗相似，幼鼠在最大可忍受劑量達到的血漿濃度低於人類於治療劑量的血漿濃度，並且在小兒科的使用無建立安全性範疇。

#### 【適應症】（依文獻記載）

1. 與 peginterferon alfa 或 Interferon alfa 併用治療於：

- (1) 曾經使用 Interferon alfa 單一療法治療後又復發的慢性 C 型肝炎。
- (2) 首次接受治療的慢性 C 型肝炎。
- (3) 合併感染臨床穩定 HIV 的慢性 C 型肝炎。

2. 與 peginterferon alfa 併用治療曾以 Interferon alfa 併用 ribavirin 治療無效或復發之慢性 C 型肝炎。

病人必須達 18 歲以上且患有代償性肝病。

Ribarin 僅可用於與 peginterferon alfa-2b 或 Interferon alfa-2b 注射劑之合併治療。

(關於 peginterferon alfa-2b 或 Interferon alfa-2b 的作用請參見其仿單內容。)

#### 【用法用量】（依文獻記載）

因為 ribavirin 單一療法對治療 C 型肝炎無效，故不可單獨投與 Ribarin 膠囊。

Ribarin 必須與 peginterferon alfa-2b (1.5 ug/公斤/週) 或 Interferon alfa-2b (三百萬國際單位 (MIU)，每週 3 次(TIW)) 併用治療。選擇以何種併用的方式，則視病人個別的狀況而定。

#### 【Ribarin 膠囊與 peginterferon alfa-2b 溶液併用】（依文獻記載）

Ribarin 的劑量依據病人的體重而定（表一）。Ribarin 膠囊每日分二次給與並與食物一同服用（早晨和傍晚）。

Ribarin 的劑量（與 peginterferon alfa-2b 併用）		
表一 Ribarin 的劑量依據體重而定		
病人體重（公斤）	每日 Ribarin 劑量	200 mg 膠囊顆數
< 65	800 mg	4 <sup>a</sup>
65 – 80	1,000 mg	5 <sup>b</sup>
81 – 105	1,200 mg	6 <sup>c</sup>
> 105	1,400 mg	7 <sup>d</sup>

a：2 早晨，2 傍晚

b：2 早晨，3 傍晚

c：3 早晨，3 傍晚

d：3 早晨，4 傍晚

#### 【治療期間】-初次使用之病患（依文獻記載）

基因型第一型病人接受 Ribarin 與 peginterferon alfa-2b 合併治療，當病患在第 12 週無法達到至少減少 2 log<sub>10</sub> 病毒量或治療 24 週後 HCV-RNA 仍可偵測到，則須考慮停藥。

持續病毒反應的可預測性：病患被基因型第一型病毒感染無法在 12 週達到病毒反應，將非常不可能成為持續病毒性反應者。

- **基因型第一型：**對於病患在第 12 週表現病毒反應，需要再繼續治療 9 個月(即共 48 週)。當基因型第一型及低病毒型(<2 百萬 copies/ml)在治療第 4 週成為 HCV-RNA 陰性反應及第 24 週維持 HCV-RNA 陰性反應病患，可在 24 週後結束治療療程或者另追加 24 週(即總共 48 週治療期)。然而，總 24 週治療期比 48 週的治療期，可能會與較高復發的危險有關。
- **基因型第二或三型：**建議所有病患接受 24 週的治療。除了 HCV/HIV 合併感染的病患應接受 48 週的治療。
- **基因型第四型：**一般而言，病患感染基因型第四型視為較難治療，並且有限的試驗數據(n=66)指出，可列同基因型第一型的治療療程。

【治療療程】-先前治療失敗的再治療(復發和無反應的病患)（依文獻記載）

持續病毒反應的可預測性：所有復發和無反應的病患，不管基因型，在第十二週已顯示偵測不到血清 HCV-RNA 者，應接受 48 週的治療。在第十二週無法達到病毒性反應的再治療病患是非常不可能成為持續的病毒反應者(參見臨床試驗)。

### HCV/HIV 合併感染

HCV/HIV 合併感染的病患建議給藥期間為 48 週，無論基因型。

於 HCV/HIV 合併感染反應的可預測性和無反應性：於第十二週前早期的病毒性反應，定義為減少 2 log<sub>10</sub> 病毒量或偵測不到 HCV-RNA 值，已經顯示可預測持續性的反應。以 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 治療 HIV/HCV 合併感染之病患，對持續性反應的負預測值為 99% (67/68；試驗 1)(請參見臨床試驗)。HIV/HCV 合併感染之病患接受併用療法觀察到 50% (52/104；試驗 1)的正預測值。

### 【Ribarin 膠囊與 interferon alfa-2b 溶液併用】(依文獻記載)

Ribarin 膠囊以口服給予，每天劑量為 1000 毫克或 1200 毫克，分兩次服用(早晨和傍晚)，並併以每週三次每次皮下注射三百萬國際單位的 interferon alfa-2b 注射液(隔天一次)的治療。

Ribarin 膠囊併用 interferon alfa-2b 治療的建議劑量依照病人的體重而定：

**病人體重 ≤ 75 公斤時**，每天應接受 1000 毫克，早晨兩顆 200 毫克之膠囊，傍晚服用三顆 200 毫克之膠囊。

**病人體重 > 75 公斤時**，每天應接受 1200 毫克，早晨三顆 200 毫克之膠囊，傍晚服用三顆 200 毫克之膠囊。

### 治療期間：

持續病毒反應的可預測性：建議治療期間為一年。治療期間依據病人疾病的基本狀態、治療的反應及耐受性而定。在治療六個月後，應評估病毒學上的治療反應。如果治療六個月後，未達到病毒學上的治療反應時，應考慮中止 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 溶液的治療。

**基因型第一型**：六個月治療後呈現 HCV-RNA 陰性反應的病患應該繼續再治療六個月時間(即合計一年)。

**非基因型第一型**：六個月治療後呈現 HCV-RNA 陰性反應的病患，決定延長治療時間至一年應依據其他預後因子(如年齡大於四十歲，男性，連接性纖維化)。

### 針對所有病人的劑量調整

若於 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 的治療期間產生嚴重不良反應或實驗室數值不正常時，應適當地調整每一產品的劑量，直至不良反應減少為止。若在調整劑量後，病人仍持續無法耐受，可能必須中止治療。Ribarin 療法的劑量調整準則已在

臨床試驗中發展得知(請看劑量調整準則表；表二)。並無證據顯示轉換其他 alfa interferon 可緩和病人的耐受性。

在合併 peginterferon alfa-2b/ Ribarin 膠囊治療的病人，如有需要，peginterferon alfa-2b 的劑量可由初始劑量 1.5 ug/公斤/週至 1 ug/公斤/週，然後 0.5 ug/公斤/週，以兩階段的方式降低劑量。使用 interferon alfa-2b 的成人，約調降 50%劑量。

表二 劑量調整準則

實驗室數值	僅調整 Ribarin 膠囊之每日劑量(參見註 1)，如果：	僅調整 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 劑量(參見註 2)，如果：	停止合併療法，如果：
血紅素	< 10 g/dl	—	< 8.5 g/dl
具有穩定心臟病病史患者的血紅素	在任何四週的療程中，如果血紅素含量下降超過 2 g/dl (永久的劑量減量)		在超過四個星期劑量減量的情況下，如果血紅素含量持續少於 12 g/dl
白血球細胞	—	< 1.5×10 <sup>9</sup> /l	< 1.0×10 <sup>9</sup> /l
嗜中性白血球	—	< 0.75×10 <sup>9</sup> /l	< 0.5×10 <sup>9</sup> /l
血小板	—	< 50×10 <sup>9</sup> /l	< 25×10 <sup>9</sup> /l
直接型膽紅素	—	—	2.5×ULN*
間接型膽紅素	> 5mg/dl	—	> 4 mg/dl (超過四星期)
肌酐酸	—	—	> 2.0 mg/dl
丙氨酸/天冬氨酸轉氨 (ALT/AST)	—	—	2 倍基礎值以及 > 10×ULN*

\*正常值的上限(Upper Limit of Normal)

註 1：第一次降低 Ribarin 膠囊的劑量為每日 200 mg(除服藥 1400 mg 的病患須降低每日 400 mg)。如果必要，第二次降低 Ribarin 膠囊的劑量再額外多降低每日 200 mg。

註 2：第一次降低 peginterferon alfa-2b 的劑量至 1 ug/公斤/週。如果必要，第二次降低 peginterferon alfa-2b 的劑量至 0.5 ug/公斤/週。

Ribarin 併用 interferon alfa-2b 治療的病人，將 interferon alfa-2b 的使用劑量減少至一半。

因為與 ribavirin 療法有關的溶血反應已被證實，對於有心血管疾病病史之病人提供了不同的用藥準則。在這些病人，在任何四週的療程中，如果血紅素含量下降 ≥ 2 g/dl，則持久的劑量減量是需要的。此外，在超過四個星期劑量減量的情況下，如果血紅素含量持續少於 12 g/dl，則病人應該中斷 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液的療法(表二)。

**用於肝功能受損病人**：病患的肝功能並無明顯的影響 ribavirin 藥物動力學，因此基於其藥動學的活性，肝功能受損者併用 Ribarin 與 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液時，不需調整劑量。無代償肝臟疾病與嚴重肝臟疾病是 Ribarin 膠囊併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液治療的禁忌症(見「禁忌症」節及「用法用量」表)。

**用於腎功能受損病人：**由於腎功能不全患者的廓清率下降，因此使用 ribavirin 於此類患者時，ribavirin 藥物動力學活性會改變。因此，建議在開始使用 Ribarin 治療前，所有的病人皆應先檢測其腎功能。肌酐廓清率小於 50 ml/min 者不可使用 Ribarin 治療（請見「禁忌症」節），腎功能受損和大於五十歲之病患應較小心監測與貧血發展有關方面。如果血清肌酐值上升超過 2 mg/dl（請見「用法用量」表），應停止 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液的治療。

**用於 18 歲以下病人：**尚未建立此類病人使用本藥的安全性及有效性資料。因此，不建議使用本藥於兒童及 18 歲以下青少年（請見「適應症」及「用法用量」節）。

**用於年老病人：**Ribavirin 並無明顯與年齡相關的藥物動力學改變，然而，與年輕患者一樣，在開始 Ribarin 治療前，應先評估病人的腎臟功能。

（關於 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 的用法用量請參見其仿單內容。）

#### 【臨床試驗】（依文獻記載）

#### 病患初次以 peginterferon alfa-2b 併用 Ribarin 治療

在一個包含 3,070 位初次接受治療之慢性 C 型肝炎基因型第一型之病患的大型隨機試驗中，比較兩組 peginterferon alfa-2b/Ribarin 併用治療 48 週之安全性及有效性[peginterferon alfa-2b 每週一次皮下注射 1.5 ug/kg 及 1 ug/kg 併用 ribavirin 每日口服 800 至 1,400 mg（兩次投與）和 peginterferon alfa-2a 每週一次皮下注射 180 ug 併用 ribavirin 每日口服 1,000 至 1,200 mg（兩次投與）]。對治療有反應定義為持續治療後的 24 週偵測不到 HCV-RNA（表三）。

表三 治療結束之病毒反應、持續性病毒反應和復發率\*

治療組別	病患 % (人數)		
	peginterferon alfa-2b 1.5 ug/kg / Ribarin	peginterferon alfa-2b 1 ug/kg / Ribarin	peginterferon alfa-2a 180 ug / ribavirin
治療結束之反應	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
復發率	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
持續性病毒反應	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)

\* HCV-RNA PCR 分析，定量之最低限值為 27 IU/ml。

所有三個治療組的持續病毒反應皆相似。在大多數有預後不良因子的病患中，相較於以 peginterferon alfa-2b 1 ug/kg 併用治療，peginterferon alfa (1.5 ug/kg) / Ribarin 併用治療時有較高的持續病毒反應率。在肝硬化之病患、ALT 數值正常之病患、基準線病毒載量 > 60 萬 IU/ml 之病患及年齡大於 40 歲之病患中，於

peginterferon alfa-2b 1.5 ug/kg 及 Ribarin 併用治療劑量下，有較低的持續病毒反應率。相較於非裔美國人，白種人有較高的持續病毒反應率。治療結束時偵測不到 HCV-RNA 之病患，其復發率為 24%。在這個試驗中，缺少治療第 12 週之早期病毒反應（偵測不到 HCV-RNA 或比基準值減少  $\geq 2 \log_{10}$ ）為終止治療的標準。在治療第 12 週偵測不到 HCV-RNA 之病患接受 peginterferon alfa-2b (1.5 ug/kg) / Ribarin 併用治療時，其持續病毒反應率為 81% (328/407)。

#### 先前治療失敗（復發和無反應病患）以 peginterferon alfa-2b 併用 Ribarin 再治療

在一個非比較性試驗，1336 位先前以 alfa interferon/ribavirin 合併治療失敗之中度至重度纖維化病患，以 peginterferon alfa-2b 1.5 ug/kg 皮下注射，一星期一次，併用依據體重調整之 ribavirin 予以再治療。治療期間為 48 週後再追蹤 6 個月。對治療的反應定義在後續治療的 24 週偵測不到 HCV-RNA（表四）。

表四	先前治療失敗而再治療的反應率	
	Peginterferon alfa-2b 1.5 ug/kg QW, Ribarin 800-1,400 mg QD	99% Confidence Interval %
總體反應 <sup>1,2</sup>	22.6% (302/1,336)	19.7, 25.6
基因型第一型	15.5% (166/1,073)	12.6, 18.3
基因型第二型	56.8% (25/44)	37.6, 76.1
基因型第三型	58.0% (94/162)	48.0, 68.0
基因型第四型	27.1% (13/48)	10.6, 43.6

<sup>1</sup> 血清 HCV-RNA 值測量由一中心實驗室以 PCR 定量。

<sup>2</sup> 九位受試者為不明或其他基因型。

大約有 37% 的受試者於治療的第十二週血漿中有探測不到的 HCV-RNA 值。在這個群組中，有 57% (282/499) 的持續性病毒反應率。反應的預估為纖維化比較和基因型。較低纖維化的病患或是基因型第二或第三型者，比較可能達到持續的反應。

#### HCV/HIV 合併感染之病患

針對 HIV 及 HCV 合併感染之病患進行了二個臨床試驗。二個試驗的治療反應結果呈現在表五。試驗 1 (RIBAVIC ; P01017) 為一隨機、多中心之研究，包含 412 位事先未治療過之慢性 C 型肝炎合併 HIV 感染的成年病患。病患隨機接受 peginterferon alfa-2b (1.5 ug/kg/week) 合併 Ribarin (800 mg/day) 或 interferon alfa-2b (3 MIU TIW) 合併 Ribarin (800 mg/day) 治療 48 週後繼續 6 個月追蹤。試驗 2 (P02080) 為一隨機、單一中心之研究，由 95 位事先未治療過之慢性 C 型肝炎合併 HIV 感染的成年病患參與。病患隨機接受 peginterferon alfa-2b 100 或 150 ug/week (依體重而定) 合併 Ribarin 800-1200 mg/day (依體重而定) 或 interferon alfa-2b 3 MIU TIW 合併 Ribarin 800-1200 mg/day (依體重而定)。治療時間為 48 週後再追蹤

6個月，但感染基因型第二型或三型且病毒負荷量小於80,000 IU/ml的病患除外，其治療期為24週後再追蹤6個月。

	試驗 1 <sup>1</sup>			試驗 2 <sup>2</sup>		
	peginterferon alfa-2b (1.5 ug/kg/week) + Ribarin (800 mg/day)	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + Ribarin (800 mg/day)	p value <sup>a</sup>	peginterferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> ug/week) + Ribarin (800-1200 mg/day) <sup>d</sup>	Interferon alfa-2b (3 MIU TIW) + Ribarin (800-1200 mg/day) <sup>d</sup>	p value <sup>b</sup>
所有基因型	27% (56/205)	20% (41/205)	0.047	44% (23/52)	21% (9/43)	0.017
基因型第一、四型	17% (21/125)	6% (8/129)	0.006	38% (12/32)	7% (2/27)	0.007
基因型第二、三型	44% (35/80)	43% (33/76)	0.88	53% (10/19)	47% (7/15)	0.730

MIU 為百萬國際單位；TIW 為一週三次

a: p 值根據 Cochran-Mantel Haenszel Chi square test.

b: p 值根據 chi-square test.

c: 受試者 < 75 kg 接受 peginterferon alfa-2b 每週 100 ug 和受試者 ≥ 75 kg 接受 peginterferon alfa-2b 每週 150 ug。

d: 病患 < 60 kg 則 ribavirin 劑量是 800 mg，病患 60-75 kg 劑量為 1000 mg，病患 > 75 kg 劑量為 1200 mg。

<sup>1</sup> Carrato F, Bani-Sadir F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup> Laguno M, Murillas J, Blanco J et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

### 組織學反應

在試驗 1 的 412 位病患中，取得 210 位 (51%) 之治療前後的肝切片檢查。接受 Ribarin 和 peginterferon alfa-2b 併用治療的受試者之 Metavir score 及 Ishak grade 二者都減少。此下降在有反應者間為有意義的 (-0.3 for Metavir 和 -1.2 for Ishak)，而在非反應者間為穩定的 (-0.1 for Metavir 和 -0.2 for Ishak)。在活動力方面，大約三分之一的持續性反應者顯示出改善，且沒有任何顯現出惡化。還有纖維化的小改變，顯示改善或惡化的比例近乎相等，而大多數是沒有變化的。感染基因型第三型的病患則有意義地改善皮脂腺病。

### 長期有效性數據

在二個大型試驗中，分別針對先前非 pegylated interferon alfa-2b (併用或無併用 ribavirin) 治療後的 1071 位病患或 pegylated interferon alfa-2b (併用或無併用 ribavirin) 治療後的 567 位病患，評估其持續病毒性反應的耐久性和評估連續病毒陰性反應對於臨床結果的影響。分別有 462 位及 327 位病患完成至少五年的長期追蹤，而 492 位中有 12 位持續反應者及 366 位中只有 4 位持續反應者在分別的試驗中復發。針對所有病患連續持續超過五年反應以 Kaplan-Meier 估計，以非 pegylated interferon alfa-2b (併用或無併用 ribavirin) 治療之病患為 97% (95% 信賴區間: 95-99%)，並且以 pegylated interferon alfa-2b (併用或無併用 ribavirin) 治療之病患為 99% (95% 信賴區間: 97-100%)。

慢性 C 型肝炎以 interferon alfa-2b (pegylated 及非 pegylated；併用或無併用 Ribarin) 治療後之 SVR 結果是病毒的長期清除，提供肝臟感染的解決和臨床治癒。然而這並不防止肝硬化(包括肝癌)的病患其他肝臟情況的發生。

### 【藥物交互作用】 (依文獻記載)

在體外的人類及大鼠肝臟微粒體試驗結果顯示，ribavirin 的代謝並非經由細胞色素 P450 酵素作用。Ribavirin 並不會抑制細胞色素 P450 酵素。並沒有毒性試驗結果顯示 ribavirin 會誘導肝臟酵素，因此只有極小的可能會發生與細胞色素 P450 酵素相關的藥品交互作用。

除 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射劑與制酸劑外，並未進行 Ribarin 膠囊與其他藥品之交互作用的研究。

**Peginterferon alfa-2b 及 interferon alfa-2b：**在多劑量藥動學試驗結果顯示，Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液並無藥動學交互作用。

**制酸劑的效應：**Ribavirin 600 mg 與含有鎂、鋁以及 simethicone 的制酸劑同時投予會使 ribavirin 的 AUC<sub>0-12h</sub> 減少 14%。這項實驗中生體可用率的減少可能是由於 ribavirin 的運輸被延遲，或是 pH 值改變。這項藥品交互作用未被認為具有臨床上的相關性。

**核苷酸類似物：**體外試驗結果顯示，ribavirin 會抑制 zidovudine 和 stavudine 的磷酸化作用 (phosphorylation)，此項發現的臨床意義尚屬未知。然而，這項體外試驗的結果可能表示同時服用 Ribarin 膠囊和 zidovudine 或 stavudine 可能會增加 HIV 的血中病毒量。因此，當使用這兩種藥物中任一種治療的病人如同時服用 Ribarin 膠囊，應予密切監測其 HIV 的血中濃度。如果 HIV RNA 濃度增加，應重新評估 Ribarin 膠囊和反轉錄酶抑制劑的併用方式。

單獨使用核苷酸類似物或與其他核苷酸併用，會造成乳酸酸血症。在藥理學上，體外試驗結果顯示，ribavirin 會增加 purine 核苷酸的

磷酸化代謝物。這個作用會增加 purine 核苷酸類似物(如: didanosine 或 abacavir)引發的乳酸酸血症的危險性。不建議合併給予 ribavirin 和 didanosine。在特別的乳酸酸血症和胰臟炎的粒腺體毒性報告中,一些致死性已有報導(參見 ribavirin 產品說明)。

同時感染人類免疫缺乏病毒 (HIV) 並服用雞尾酒療法 (HAART) 的病人可能會增加乳酸酸血症的危險性。因此,同時給予病患服用 Ribarin 與 HAART 時應小心。

由於具長的半衰期,藥物交互作用在停止 Ribarin 治療後的 2 個月內 (ribavirin 的五個半衰期) 皆可能發生。

並沒有證據顯示 ribavirin 會和非核苷酸類抑制劑的反轉錄酶抑制劑,或蛋白酶抑制劑產生藥物交互作用。

(關於 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 的藥物交互作用請參見其仿單內容。)

#### 不良反應:

Ribarin 療法的安全性以四個針對未曾接受 interferon 治療的病人 (interferon-naïve patient) 所進行的臨床試驗所獲得的數據作為評估的基礎:二個臨床試驗的病人接受 Ribarin 併用  $\alpha$ -Interferon 注射液治療,二個臨床試驗的病人接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 注射液治療。

曾接受 interferon 治療後又復發的病人在接受 interferon alfa-2b 及 ribavirin 合併治療時或治療期間較短的病人,其安全性資料優於下列所述之情況。

表六 說明 interferon-naïve 病人在一年期間接受治療的治療方式及病人數。在這些試驗中,不良反應的安全性資料是相似的。

表七 是在每一治療組中最常見的不良反應。

治療方式	給與劑量	一年期間接受治療的病人數
Ribarin + peginterferon alfa-2b	Ribarin (>10.6 毫克/公斤/天) + peginterferon alfa-2b (1.5 ug/公斤/週)	188
Ribarin + interferon alfa-2b	Ribarin (1000/1200 毫克/天) + interferon alfa-2b (每週三次;每次 3 MIU)	505
Ribarin + peginterferon alfa-2b	Ribarin 每日口服 800 至 1,400 mg (分兩次投與) 併用 peginterferon alfa-2b 每週一次皮下注射 1.5 ug/kg 或 1 ug/kg	2,035

表七 臨床試驗中報告的不良反應(接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 治療之病人發生率 $\geq$ 10%者)

人體系統	Ribarin 併用 Peginterferon alfa-2b 1.5 ug/kg 治療*	Interferon alfa-2b + Ribarin
<b>注射部位</b>		
注射部位發炎	20%	17%
注射部位反應	54%	36%
<b>全身性</b>		
頭痛	58%	57%
疲勞	67%	59%
僵直	42%	40%
發燒	39%	32%
似感冒症狀	21%	23%
虛弱	28%	17%
體重減輕	30%	19%
<b>胃腸道系統</b>		
噁心	43%	31%
食慾缺乏	35%	26%
下痢	20%	13%
腹部疼痛	12%	9%
嘔吐	16%	10%
<b>肌肉骨骼系統</b>		
肌肉痛	49%	49%
關節痛	31%	26%
肌肉骨骼痛	15%	11%
<b>精神性系統</b>		
沮喪	34%	32%
易怒	32%	34%
失眠	38%	41%
焦慮	14%	14%
注意力不集中	18%	21%
情緒不穩定	11%	10%
<b>皮膚和四肢</b>		
禿頭症	45%	32%
搔癢症	27%	27%
皮膚乾燥	23%	21%
皮疹	29%	21%
<b>呼吸系統</b>		
咽喉炎	10%	7%
咳嗽	15%	11%
呼吸困難	26%	22%
<b>其他</b>		
暈眩	17%	16%
病毒感染	10%	5%
口乾	10%	8%

\* 從臨床試驗中被報告發生率最高的非整合性數據

接受 Ribarin + peginterferon alfa-2b 建議劑量治療組中有 5-10% 的病人產生下列不良反應:排汗增加、胸痛、右上腹 (RUQ) 疼痛、感覺異常、甲狀腺功能低下、便秘、消化不良、心跳過速、煩躁、神經緊張、經血過多、月經失調、無痰咳嗽、鼻炎、味覺失調及視覺模糊。

接受 Ribarin + peginterferon alfa-2b 建議劑量治療組中有 2-5% 的病人產生下列不良反應:注射部位疼痛、潮紅、低血壓、淚腺失調、紅斑、倦怠、高血壓、暈厥、意識混亂、知覺過敏、感覺遲鈍、張力過強 (Hypertonia)、性慾降低、顫抖、眩暈、甲狀腺功能亢進、腸胃脹氣、牙齦出血、舌炎、糞便稀軟、口腔炎、潰瘍性口腔炎、

聽覺損傷/喪失、耳鳴、心悸、口渴、血小板減少症、侵略行為、思睡、單純疱疹、黴菌感染、月經失調、攝護腺炎、中耳炎、支氣管炎、鼻塞、呼吸失調、流鼻涕、鼻竇炎、溼疹、頭髮組織不正常、光敏感反應、紅斑、紅色丘疹、偏頭痛、結膜炎及淋巴腺病變。

30%接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 治療的病人及 37%接受 Ribarin 併用 interferon alfa-2b 治療的病人，血紅素濃度降低大於 4 g/dl。接受 Ribarin 治療的病人中，無論是 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或併用 interferon alfa-2b 治療的病人，達 14%的病人血紅素濃度降至低於 10 g/dl。

大部分病例的貧血、嗜中性白血球減少症與血小板減少症的症狀輕微（WHO 等級 1 或 2）。在以 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 治療的病人中，曾有某些病例發生較嚴重的嗜中性白血球減少症（WHO 等級 3：186 人中有 39 人 [21%]；WHO 等級 4：186 人中有 13 人 [7%]）。

有臨床試驗報告指出，以 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療的病人中，約 1.2%的病人在治療期間出現致命的神經性反應。這些反應包括自殺念頭、侵犯的行為，有時直接對著他人，以及企圖自殺。

有報告指出，在 Ribarin 併用 interferon alfa-2b 的病人曾發生胰臟炎。

與 Ribarin 併用 alfa interferons 包括 Intron A 和 Peg-Intron 治療產生有關的再生不能性貧血或單純紅血球貧血則非常罕見。曾有報告指出合併使用 Ribarin 與 peginterferon alfa-2b 產生多形紅斑、史蒂文強生徵候群（Steven Johnson Syndrome）及毒性上皮壞死溶解。在臨床試驗中，接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療的病人中，曾發生與溶血現象相關的尿酸及間歇性膽紅素升高，但在治療結束四週後檢驗值即回復基礎值（Baseline levels）。在尿酸升高的病人中，只有少數接受併用療法者發生臨床上的痛風現象，但他們皆無需調整劑量或中止試驗。

#### HIV/HCV 合併感染之病患

Ribarin 和 Peginterferon alfa-2b 併用治療與前四週絕對的 CD4+ 細胞數減少有關，而與 CD4+ 細胞比例降低無關。CD4+ 細胞數減少在劑量降低或中斷治療後是可回復的。Ribarin 和 Peginterferon alfa-2b 的併用對於治療期間或後續追蹤控制 HIV 病毒血症無顯著的負面影響。於 CD4+ 細胞數 < 200/ul 合併感染的病患獲得有限的安全性數據(N=25)。

表八 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 對 HIV/HCV 合併感染病患安全性總結

表八 HIV/HCV 合併感染病患以 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 治療之臨床試驗安全性概述

	試驗 1		試驗 2	
	peginterferon alfa-2b / Ribarin n=194	interferon alfa-2b / Ribarin n=189	peginterferon alfa-2b / Ribarin n=52	interferon alfa-2b / Ribarin n=43
治療中止				
所有原因	76 (39%)	73 (39%)	21 (40%)	27 (63%)
任何副作用	33 (17%)	29 (15%)	9 (17%)	5 (12%)
劑量調整				
任何副作用	54 (28%)	23 (12%)	25 (48%)	23 (53%)
貧血	19 (10%)	8 (4%)	4 (8%)	7 (16%)
嗜中性白血球減少症	14 (7%)	5 (3%)	7 (13%)	3 (7%)
血小板減少症	9 (5%)	1 (<1%)	2 (4%)	2 (5%)

對於 HIV/HCV 合併感染病患接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b，在較大的試驗(試驗 1)中已有報導其他不希望的作用：嗜中性白血球減少症(26%)、脂肪代謝異常養成(13%)、CD4 淋巴球減少(8%)、食慾降低(8%)、γ-麩胺酰基轉移酶增加(9%)、背痛(5%)、鼻炎(5%)、血中澱粉酵素增加(6%)、血中乳酸增加(5%)、細胞性肝炎(6%)、異常感覺(5%)、脂肪酶增加(6%)。

#### HIV/HCV 合併感染病患實驗室數值

儘管嗜中性白血球減少症、血小板減少症和貧血的血液毒性較常發生在 HIV/HCV 合併感染的病患，大多數可以藉由劑量調整和極少地需要比預測早的停止治療來控制。在此較大試驗(試驗 1)中，接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 之病患觀測有 4% (8/194)其絕對嗜中性白血球數減少低於 500 cells/mm<sup>3</sup>，而 4% (8/194)病患血小板數減少低於 50,000/mm<sup>3</sup>。12% (23/194)以 peginterferon alfa-2b 併用 ribavirin 治療之病患貧血(血紅素 < 9.4 g/dl)的報告。

請參考與 C 型肝炎治療同時使用的抗反轉錄病毒藥品的各別產品資訊，以察覺和控制每個產品毒性及以 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 發生重疊毒性的可能性。

#### 【禁忌症】（依文獻記載）

額外禁忌症請參見 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 處方資訊。

- 對 ribavirin 或 Ribarin 膠囊中的任何成分曾有過敏的病史。
- 具有先前已存在嚴重的心血管疾病之病史，包括先前的六個月中曾發生不穩定或未受控制的心血管疾病（請見「注意事項」節）。
- 懷孕婦女；直到驗孕結果證實為陰性為止，不可開始 Ribarin 合併療法。
- 女伴懷孕中的男性。
- 哺乳的婦女。
- 異常血色素疾病（如：地中海型貧血、鐮刀型貧血）。

- 嚴重的身體虛弱狀況，包括慢性腎衰竭或肌酸酐廓清除率小於 50 ml/minute。
- 曾有嚴重精神疾病之病史，尤其是嚴重的抑鬱、自殺念頭或企圖自殺。
- 嚴重的肝臟功能失調(Child-Pugh 分類 B 或 C)或代償不良性肝硬化。
- 自體免疫性肝炎；或具有自體免疫疾病的病史。

**【警語與注意事項】**(額外禁忌症請參見 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 處方資訊) (依文獻記載)

根據臨床研究的結果，使用 ribavirin 作為單一治療的方式並無效，因而 Ribarin 膠囊不得單獨使用。將 Ribarin 膠囊與 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液一起使用的合併療法，其安全性和有效性均已建立。劑量、投予方式和不良反應的差異因干擾素種類的不同而存在。因此，只有 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液可以與 Ribarin 膠囊合併使用。

**致畸胎危險因子：**

**臨床前實驗的數據：**進行足夠的研究之後，在所有的實驗動物中已經證實 ribavirin 只需人類使用劑量的十分之一至二十分之一即具有明顯的致畸胎性和/或胚胎致死的能力。並觀察到會造成頭骨、上顎、眼睛、頷骨、四肢、骨骼及腸胃道變形。致畸胎作用的發生率及嚴重性會隨著 ribavirin 劑量的增加而上升。胎兒及下一代的存活率亦下降。在動物實驗中，ribavirin 在低於臨床使用的劑量下，即可造成精子的改變。

**女性病患：**Ribavirin 療法不可用在懷孕婦女(請見「禁忌症」節)，在女性病患應特別小心避免懷孕。直至治療之前所進行的懷孕檢測報告出來證實為陰性反應，才可開始 Ribarin 膠囊的治療。具有懷孕能力的婦女及其男性伴侶在治療期間和其後的六個月必須採取有效的避孕措施；在這期間每個月需定期進行懷孕檢測(請見「懷孕及哺乳期間的使用」節)。在治療期間和其後的六個月中病患若懷孕的話，必須將 ribavirin 對胎兒明顯的致畸胎危險告知病患。

**男性病患及其女性伴侶：**服用 Ribarin 治療的男性病患必須特別小心避免其性伴侶懷孕。Ribavirin 會累積在細胞內，且其從身體排出的速度十分緩慢。我們仍不知道 ribavirin 是否會存在於精子中而在卵受精時表現出致畸胎的效果。因此，在治療期間和其後的六個月之間，建議男性病患及其具懷孕能力的女性伴侶皆應採取有效的避孕措施。

**致癌性及致突變性：**啮齒類動物試驗顯示，在具有較人類使用劑量為低的全身性暴露量(於大鼠為人類 0.1 倍，於小鼠為人類 1 倍)時，ribavirin 並不具有致腫瘤性。另外，在使用異型接合子 p53(+/-)

小鼠模式 26 週的致癌性試驗中，結果顯示投與 ribavirin 最高耐受劑量(300 毫克/公斤)後，並沒有產生腫瘤(血中暴露量約為人類的 2.5 倍)。依據這些試驗數據並不認為 ribavirin 在人體具有致癌性。

活體及體外的基因毒性試驗結果皆顯示，ribavirin 具致突變性。

**溶血反應/貧血：**在臨床試驗中，以 Ribarin 合併  $\alpha$ -Interferon 治療的病人中發現達 14% 的病人血紅素濃度下降至 10 g/dl 以下。雖然 ribavirin 沒有直接的心血管作用，但與 Ribarin 膠囊相關的貧血可能會使得心臟功能惡化或加劇冠狀動脈疾病的症狀，甚至兩者皆發生。因此，Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射療法用在先前曾患有心血管疾病的病患身上時，需特別小心謹慎(請見「禁忌症」節)。在開始治療之前需先評估心臟的狀況，治療期間需作好臨床上的監測；如果有惡化的情形發生，則應中止治療(請看「劑量與用法用量」節)。

**急性過敏反應：**如果發生急性過敏反應(如：蕁麻疹、血管水腫、支氣管收縮和過敏反應)，則應立即中斷 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 注射液療法，並以適當的醫療方式取代。短期的紅腫發生時不必中止治療。

**肝功能：**肝毒性，包括可致命者，在以 interferon alfa-2b 治療很少見。在治療過程中發生明顯肝功能不正常的任何病人都應該緊密地監控。如果病徵與症狀惡化，則應中止 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 療法。嚴重的肝臟功能失調或代償不良性肝臟疾病是 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療的禁忌症(請見「禁忌症」節)。

**腎功能：**所有開始 Ribarin 治療的病人，皆應進行腎臟功能評估(見「禁忌症及用法用量」的特別基準)。

**精神與中樞神經系統(CNS)：**病患存有嚴重精神疾病或有病史者或藥物濫用者：

若對存有嚴重精神疾病或有病史病患判定 Ribarin 膠囊合併 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療是必須的，儘在精神狀態已有確保的適當個體診斷及治療處理下才可開始。

若觀察到嚴重的神經精神作用，特別是抑鬱，Ribarin 膠囊合併 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療須予以停止。

在部分接受 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療的病人，曾觀察到嚴重的中樞神經系統反應，特別是沮喪、自殺念頭、自殺或企圖自殺。亦曾觀察到其他中樞神經作用，包括有時會直接朝向他人的侵略行為(homicidal ideation)、精神病包括幻覺、意識混亂或心智狀態改變。

併有藥物濫用之 C 型肝炎病患接受 Interferon 治療可能會增加發生精神疾病與精神障礙症狀惡化的風險。若有病史、存有精神疾病或藥物濫用的病患判定必須接受 interferon 治療，為了能成功遵從 interferon 治療，需利用個體篩檢策略與頻繁的精神症狀監測，來充分處理精神症狀以及藥物使用。神經精神症狀以及藥物濫用的再次出現或發生時建議需早期介入。

若病人產生精神及中樞神經系統問題，包括臨床上的憂鬱症時，由於可能產生嚴重的後果，必須由處方醫師於治療期及六個月追蹤期間密切監測。若此症狀出現，不預期作用的潛在嚴重性處方醫師必須牢記。若經確認精神疾病症狀持續或惡化，或有自殺念頭、或朝向他人之侵略行為(homicidal ideation)，建議停止 Ribarin 合併療法，且病患隨後適當的精神科介入。

**心血管：**曾有充血性心衰竭、心肌梗塞病史、以及/或是曾經或正患有心律不整的病人，應予密切注意。這些曾經有心臟病病史患者，應在開始治療及治療期間與予進行心電圖檢查。發生心律不整（主要位於上心室）給予傳統療法即可得到治療反應，但亦可能需停止治療（亦參見「注意事項：溶血反應/貧血」節）。

**HCV/HIV 合併感染之病患：**

病患接受與 ribavirin 和 interferon alfa-2b 或 peginterferon alfa-2b 相關的 NRTI 治療，可能會增加粒腺體毒性、乳酸酸血症及肝代償不良的危險。也請參見抗病毒藥物的相關產品資訊。

HCV/HIV 合併感染伴隨肝硬化的病患接受 HAART 可能增加肝代償不良和死亡的危險。以單獨 alfa interferons 或合併使用 ribavirin 來增加治療在這組病患中可能會提高危險性。

於 CD4+ 細胞數小於 200 cells/ul 之 HIV/HCV 合併感染病患獲得有限的有效性和安全性數據(N=25)。因此治療低 CD4 數量的病患要謹慎。

請參考與 C 型肝炎治療同時使用的抗反轉錄病毒藥品的各別產品資訊，以察覺和控制每個產品毒性及與 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 發生重疊毒性的可能性。

**牙齒及牙周病：**曾有病患報導接受 ribavirin 和 interferon 或 peginterferon 合併療法有牙齒及牙周病。此外，長期 Ribarin 及 interferon alfa-2b 或 pegylated interferon alfa-2b 合併治療下，口乾使得牙齒及口腔黏膜損傷。病患應每日兩次徹底刷牙並且定期牙齒檢查。另有部分病患可能經歷嘔吐，若有此反應，建議隨後徹底潤滑嘴巴。

**實驗室試驗：**在開始治療之前，所有病人均應進行標準的血液學試驗與血液化學試驗（完整的血液細胞計數 [CBC] 與分別的血液細胞計數、血小板計數、電解質、血清肌酐酸、肝功能檢測、尿酸及

甲狀腺功能檢查）。開始 Ribarin 併用 peginterferon alfa 或 alfa-interferon 治療前可接受的基礎值如下：

- 血紅素  $\geq 12$  g/dl (女性)  $\geq 13$  g/dl (男性)
- 血小板  $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- 嗜中性白血球  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- TSH 濃度 必須介於正常範圍之間

以上實驗室試驗須於治療期間的第二週、第四週及其後依臨床狀況予以適當的間隔定期進行評估。

對於可能懷孕的婦女：在治療期間和其後的六個月，須每個月作例行的驗孕檢查。男性病患的女性伴侶在其治療期間和其後的六個月，亦須每個月作例行的驗孕檢查（見「注意事項」節）。

Ribarin 引起的溶血反應會增加尿酸形成。因此，在開始治療前應小心監測病人可能引發痛風的潛在因素。

**駕駛及機械操作：**

在以 Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療期間發生疲倦、嗜睡或困惑的病人應注意避免駕駛或操作機械。

**懷孕與哺乳期間的使用：**在傳統大鼠和兔子胚胎毒性/基因突變性實驗的實驗結果顯示，在低於臨床使用的劑量之下，ribavirin 即可表現出其胚胎毒性和/或致畸性。頭骨、顎骨、眼睛、頷骨、四肢、骨骼、胃腸道的發育變形都曾發生。隨著劑量提高，致畸胎的發生率和嚴重程度也會增加。胎兒存活率和子代數量都會下降。

Ribavirin 低到 0.3 毫克/公斤/天的劑量即可發生致死性的畸形現象。Ribavirin 不影響生殖力，或出生前或出生後的生殖力表現。

**女性病患：**Ribarin 膠囊不可用於懷孕婦女（請看「禁忌症」及「注意事項」節），在女性病患應特別小心避免懷孕。直至治療之前所進行的懷孕檢測報告出來證實為陰性反應，才可開始 Ribarin 膠囊的治療。具有懷孕能力的婦女及其性伴侶在治療期間和其後的六個月必需採取有效的避孕措施；在這期間每個月需定期進行懷孕檢測（請見「注意事項」節）。在治療期間和其後的六個月中病患若懷孕的話，必需將 ribavirin 對胎兒明顯的致畸胎危險告知病患。

**男性病患及其女性伴侶：**服用 Ribarin 膠囊的男性病患必須特別小心避免其女性伴侶懷孕。Ribavirin 會累積在細胞內，且其從身體排出的速度十分緩慢。在動物實驗中，ribavirin 在低於臨床使用的劑量下，即可造成精子的改變。目前我們仍不知道 ribavirin 是否會存在於精子中而在卵受精時表現出致畸胎的效果。因此，在服用 Ribarin 膠囊治療期間和其後的六個月之間，建議男性病患及其具懷孕能力的女性伴侶皆應採取有效的避孕措施。

Ribarin 僅建議用於在治療期間採取有效避孕措施的婦女。



哺乳：Ribarin 併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療的任一成分是否會分泌在人乳中尚屬未知。由於哺育嬰兒可能產生潛在性的不良反應，在開始治療之前應停止哺乳。

**使用過量的資訊：**在 Ribarin 膠囊併用 peginterferon alfa-2b 或 interferon alfa-2b 治療法的臨床試驗中，曾發生病人企圖自殺而使用過量的最大劑量為在一天內投予包含 10 克的 Ribarin 膠囊（50 顆 200 毫克之膠囊）和三千九百萬單位的 interferon alfa-2b 注射液（每次三百萬國際單位皮下注射 13 次）。該病人在急診病房觀察兩天，在這期間並未發現因使用過量而引起的不良反應。

【賦形劑】Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose (pH 101), Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate

【膠囊殼成分】Gelatin, Sodium Lauryl Sulfate, Titanium Dioxide, Purified Water

【儲存】請於 25°C 以下存放  
請置於兒童無法取得之處

【包裝】6~1000 粒鋁箔盒裝和塑膠瓶裝

【有效期間】請見藥品外包裝標示

【委託者】東生華製藥股份有限公司

【地址】台北市南港區園區街 3 之 1 號 3 樓之 1

【電話】0800-258-028

【製造廠】台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠

【廠址】基隆市七堵區工建西路 5 號

【版本】TSHRIB 201809