

核准日期：2018年05月08日

硫培非格司亭注射液说明书

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：硫培非格司亭注射液
商品名称：艾多[®]
英文名称：Mecapegfilgrastim Injection
常用缩写：PEG-rhG-CSF
汉语拼音：Liupeifeigesiting Zhushuye

【成份】

活性成份：硫培非格司亭(由重组人粒细胞刺激因子与20 kD的聚乙二醇交联反应并经纯化得到)；分子量39 kD。

辅料：醋酸钠、醋酸、聚山梨酯80、山梨醇等。

【性状】无色澄明液体。

【适应症】

本品适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。

本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。

【规格】0.6 ml : 6 mg

【用法用量】

本品在每个化疗周期抗肿瘤药物给药结束后48小时皮下注射1次。推荐使用剂量为一次注射固定剂量6 mg。本品也可按患者体重，以100 μg/kg进行个体化治疗。请勿在使用细胞毒性化疗药物前14天到化疗后24小时内给予本品。注射前，应当检查本品溶液是否澄清透明，如果有悬浮物质产生或变色，不得继续使用。

【不良反应】

以下几项严重不良反应见【注意事项】：脾破裂、急性呼吸窘迫综合征、严重变态反应、镰状细胞危象、肾小球肾炎、白细胞增多症、毛细血管漏综合征和对肿瘤恶性细胞生长的潜在刺激效应。

根据本品临床试验结果，本品主要不良反应如下：

- 1.肌肉骨骼系统：疼痛较常见，主要是肌肉关节或全身疼痛等，严重程度多为轻度，多数可自行缓解；
- 2.消化系统：恶心、呕吐、腹部不适、食欲差等；
- 3.实验室检查：可见到丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶升高
- 4.其他一般症状：偶见乏力、头部不适、发热等；
- 5.过敏反应：本品在临床试验中未观察到对本品过敏病例，但基于目前对生物制剂的科学认识，治疗性蛋白质大分子药品均有引起过敏反应的潜在风险。
- 6.免疫原性：与所有治疗性蛋白一样，聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)具有潜在的免疫原性。本品临床试验中抗药抗体发生率为0.56%。

本品在临床试验中试验组发生率>2%的不良反应信息见【临床试验】部分。

【禁忌】

已知对本品或其他聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子、重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)及大肠杆菌表达的其它制剂过敏者禁用。

严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用。

【注意事项】

包括但不限于以下：

- 1.本品应在化疗药物给药结束后48小时使用。
- 2.请勿在使用细胞毒性化疗药物前14天到化疗后24小时内注射。
- 3.使用本品过程中应注意血常规监测，特别是中性粒细胞计数的变化情况。
- 4.如使用本品出现过敏症状或疑似过敏症状，需对症治疗，如重复使用本品后过敏症状仍出现，建议不再使用本品。
- 5.本品仅供在医生指导下使用。

以下不良反应在国外同类药物研究中有报道，虽然在本品的临床研究中尚未观察到，也应在使用本品期间予以关注。

1.脾破裂：

使用PEG-rhG-CSF后可能发生脾破裂，可为致命性。若患者在使用PEG-rhG-CSF后左上腹或肩部疼痛应警惕并及时评估是否发生了脾肿大或脾破裂。

2.急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

使用PEG-rhG-CSF的患者可能发生急性呼吸窘迫综合征。若患者在使用PEG-rhG-CSF后出现发热、肺浸润或呼吸窘迫，应马上就确诊定其是否为急性呼吸窘迫综合征。若患者出现急性呼吸窘迫综合征应停止使用PEG-rhG-CSF。

3.严重过敏反应：

患者使用PEG-rhG-CSF后可能发生严重过敏反应，所报道的事件大多发生在初次给药。过敏反应可在最初抗过敏治疗停止后的数日内复发。对PEG-rhG-CSF发生严重过敏反应的患者应永久停止使用PEG-rhG-CSF。对已知PEG-rhG-CSF和rhG-CSF有严重过敏反应病史的患者，不得给予PEG-rhG-CSF。

4.镰状细胞病危象：

镰状细胞病患者使用PEG-rhG-CSF后可能发生镰状细胞危象。镰状细胞病患者在使用rhG-CSF(PEG-rhG-CSF的母体药物)后可发生严重的甚至致命的镰状细胞危象。

5.肾小球肾炎

国外已有患者接受PEG-rhG-CSF治疗后发生肾小球肾炎的报道。主要根据氮质血症、血尿、蛋白尿和肾活检明确诊断。一般来说肾小球肾炎在减少剂量或停用PEG-rhG-CSF后可缓解。如果怀疑是肾小球肾炎，需评估其原因。如果认为可能与药物相关，应考虑进行PEG-rhG-CSF减量或中断治疗。

6.白细胞增多症

接受PEG-rhG-CSF治疗的患者已经观察到白细胞(WBC)计数 $\geq 100 \times 10^9 / L$ 。建议接受PEG-rhG-CSF治疗的患者在治疗期间应监控全血细胞计数(CBC)。

7.毛细血管渗漏综合征

使用G-CSF(包括PEG-rhG-CSF)后已有毛细血管渗漏综合征的报道，表现为低血压、低蛋白血症、水肿和血液浓缩。发生的频率和严重程度不同，治疗延误可能会危及生命。应对发生毛细血管渗漏综合征症状的患者密切随访，并给予标准的治疗，必要时进行重症监护。

8.对肿瘤恶性细胞生长的潜在刺激效应：

在肿瘤细胞系中发现可与PEG-rhG-CSF和rhG-CSF作用的G-CSF受体，PEG-rhG-CSF作为任何类型肿瘤的生长因子的可能性不能被排除，包括PEG-rhG-CSF未被批准应用的髓性恶性肿瘤和骨髓增生异常。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在妊娠妇女中尚无充分和良好对照的研究，孕期使用的安全性尚未建立。

目前尚不清楚本品是否从母乳分泌，哺乳期妇女应慎用。

【儿童用药】

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

在本品临床研究中，纳入了年龄65岁-70岁的患者。研究过程中未观察到老年患者与年轻患者在安全性与有效性方面具有不同之处。但受临床试验受试者例数限制，不排除在临床使用过程中出现差别。

【药物相互作用】

目前尚未进行本品和其它药物之间相互作用的研究。

【药物过量】

单次或多次安全给药的剂量尚未确定。6例健康志愿者单次皮下注射本品300 μg/kg，没有观察到严重不良反应，平均白细胞峰值为 $65.5 \times 10^9 / L$ ，中性粒细胞计数峰值为 $56.7 \times 10^9 / L$ ，健康志愿者中性粒细胞计数均在后期观察期中恢复至正常范围。6例非小细胞肺癌患者单次皮下注射本品200 μg/kg，不良反应均为轻中度，平均中性粒细胞绝对计数(ANC)峰值为 $38.5 \times 10^9 / L$ 。

【临床试验】

乳腺癌 III 期临床试验：

本试验为一项多中心、随机、开放、阳性对照的III期临床试验，评价了本品的疗效和安全性。共有331例乳腺癌患者进入本试验，其中111例接受本品100 μg/kg剂量治疗、110例接受本品6 mg固定剂量、110例接受短效rhG-CSF(惠尔血)阳性对照治疗(5 μg/kg/天)。三组受试者接受4个周期蒽环类联合紫杉类或蒽环类联合环磷酰胺的新辅助化疗或辅助化疗，每周21天。本品在每个化疗周期的第3天(即化疗结束后48 h)皮下注射一次，对照品则参照说明书使用。本试验主要疗效指标为第1周期3度及以上中性粒细胞计数减少的持续时间，次要指标为化疗2-4周期3度及以上ANC减少的持续时间和化疗1-4周期3度及以上ANC减少发生率、4度ANC减少发生率、4度ANC减少的持续时间和发热性中性粒细胞计数减少(FN)发生率。

临床试验结果显示本品100 μg/kg剂量组及6 mg固定剂量组主要疗效指标第1周期3度及以上中性粒细胞计数减少的持续时间非劣且优于阳性对照组。FN发生率三组无显著差异。其他次要疗效指标试验组优于阳性对照组。第1周期疗效指标结果详见表1。

表 1 艾多乳腺癌患者 III 期临床试验第 1 周期疗效指标比较

疗效指标	艾多 (100 μg/kg)	艾多 (6 mg)	惠尔血 (5 μg/kg/d)
	N=111	N=110	N=110
主要			
3度及以上ANC减少的平均持续时间(天)	1.11±1.26	1.33±1.88	2.13±2.10
次要			
4度ANC减少的平均持续时间(天)	0.61±0.96	0.54±0.88	1.02±1.24
3度及以上ANC减少的发生率	50.45%	50.91%	66.36%
4度ANC减少的发生率	33.33%	30.00%	46.36%
FN的发生率	4.50%	0%	1.82%

非小细胞肺癌 III 期临床试验：

本试验为一项多中心、随机、双盲、平行对照的III期临床试验，评价了本品的疗效和安全性。共计126例肺癌患者进入本试验，分为3组，接受本品100 μg/kg剂量组44例、本品6

mg 固定剂量组 44 例、对照组 38 例。三组受试者接受 4 个周期多西他赛+卡铂方案或多西他赛+顺铂方案的化疗，每周期 21 天。本品两组在每个化疗周期的第 3 天（即化疗结束后 48h）皮下注射一次。对照组第 1 周期接受安慰剂治疗（发生严重中性粒细胞下降时可使用短效 rhG-CSF 救援），第 2-4 周期接受短效 rhG-CSF 治疗，均从每周期第 3 天起每日注射，直至达到停药指标。

本研究的主要指标为第 1 周期 3 度及以上中性粒细胞计数减少发生率，研究结果显示本品 100 μg/kg 剂量组、6 mg 固定剂量组与安慰剂组相比第 1 周期 3 度及以上中性粒细胞计数减少发生率明显降低。次要指标包括化疗第 2-4 周期 3 度及以上 ANC 减少的发生率和化疗第 1-4 周期 FN 的发生率、3 度及以上 ANC 减少的持续时间和 ANC 减少的恢复时间。相较于对照组短效 rhG-CSF 治疗，次要终点各项指标均无显著差异。本品 4 个周期中未见发热性中性粒细胞减少发生，对照组在第 1 周期内（安慰剂治疗）发生率则有 7.89%。第 1 周期疗效指标结果见表 2。

表 2 艾多肺癌患者 III 期临床试验第 1 周期疗效指标比较

疗效指标	艾多(100 μg/kg)	艾多(6 mg)	安慰剂对照
	N=44	N=44	N=38
主要			
3 度及以上 ANC 减少发生率	9.09%	13.64%	52.63%
次要			
FN 发生率	0.00%	0.00%	7.89%
3 度及以上 ANC 减少平均持续时间(天)	0.18±0.69	0.55±2.44	2.03±3.03

上述两个 III 期临床研究中，本品的不良反应发生率和严重程度较短效 rhG-CSF 或安慰剂无显著差异，发生率均低于 10%。观察到本品的不良反应主要是骨骼肌肉疼痛、乏力、发热等，与短效 rhG-CSF 的典型不良反应的种类相同，与 G-CSF 本身的药理作用有关。本品不良反应多为轻中度，表明本品具有良好的安全性和耐受性，详见表 3。

表 3 常见 (>2%) 不良反应发生率*

乳腺癌 III 期研究		肺癌 III 期研究			
不良反应名称	试验组	惠尔血组	不良反应名称	试验组	安慰剂组
疲倦乏力	7.24	8.18	食欲差	9.09	10.53
腹部不适	4.52	3.64	疲倦乏力	7.95	7.89
头部不适	4.98	4.55	腹部不适	5.68	5.26
恶心	5.43	2.73	咳嗽	5.68	5.26
呕吐	4.53	0.91	恶心	4.55	0
发热	3.62	2.73	腹泻	3.41	0
肌肉疼痛	2.71	0	胸部不适	3.41	0
食欲差	2.26	3.64	呕吐	2.27	0

*为第 1 周期两个试验组(艾多 100 μg/kg 组和 6 mg 组)总体发生率和对照组间的比较

因本品每个化疗周期仅需皮下注射一次，减轻患者反复注射引起的不适。同时，本品 100 μg/kg 剂量及 6 mg 固定剂量疗效相当，对于常规体重患者（体重≥45 kg），无需按体重换算给药剂量，仅需每周注射本品 6 mg 一支，可简化治疗操作，增加用药的便利性。综合多方面因素，推荐本品 6 mg 固定剂量作为临床应用首选。

【药理毒理】

药理作用

聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)的作用机理是粒细胞刺激因子与造血细胞的表面受体结合后作用于造血细胞，从而刺激增殖、分化、定型与成熟细胞功能活化。与 rhG-CSF 相比，PEG-rhG-CSF 能降低血浆清除率，延长半衰期。

毒理研究

生殖毒性：

文献资料显示：雄性或雌性大鼠在给予累积剂量高于推荐人体剂量的 6-9 倍时(根据体表面积计算)，PEG-rhG-CSF 并不影响生殖能力或生育力。

妊娠大鼠在器官形成期、由交配到妊娠前半段、由妊娠早期到分娩及哺乳期开展了三项试验，当累积剂量约为推荐剂量的 10 倍时，结果均未见流产或胎仔畸形。母体给药累积剂量约相当于人体剂量的 3-10 倍时，可见胎仔出现暂时性波状肋骨(于妊娠后期出现，但在哺乳期结束时未观察到)。

妊娠家兔在器官形成期隔皮下注射 PEG-rhG-CSF，当累积剂量在推荐剂量与人推荐剂量 4 倍范围内时(根据体表面积计算)，可见母体动物食物消耗降低、体重减轻，胎仔体重降低及胎仔头盖骨骨化延迟，未见结构畸形。当累积剂量达约人推荐剂量的 4 倍时，可观察到半数以上孕兔出现着床后丢失及自然流产的发生率增加。

【药代动力学】

健康志愿者单次皮下注射给予本品后，在人体内的暴露水平随给药剂量的增加而呈非线

性增长，表明本品在研究剂量范围内呈现剂量依赖的非线性药代动力学特征。各剂量组主要药代动力学参数见表 4。100 μg/kg 达峰时间为注射后 22 小时左右，半衰期约 40 小时。

表 4 健康志愿者单次皮下注射不同剂量后的主要药代动力学参数

药代参数	单位	剂量组(μg/kg)						
		15 (n=4)	30 (n=6)	60 (n=8)	100 (n=8)	150 (n=8)	200 (n=6)	300 (n=6)
t _{1/2}	h	39.63 ± 14.7	47.99 ± 1.70	35.74 ± 12.48	40.76 ± 17.06	48.68 ± 11.8	44.05 ± 23.55	49.68 ± 16.41
T _{max}	h	25.00 ± 31.39	12.33 ± 6.74	14.50 ± 6.02	22.50 ± 7.69	25.50 ± 14.96	28.00 ± 6.20	40.00 ± 9.80
C _{max}	ng/mL	19.41 ± 16.23	44.91 ± 36.01	110.42 ± 72.73	265.98 ± 172.11	433.57 ± 217.5	552.06 ± 288.25	1230.33 ± 377.18
AUC _(0-∞)	h·ng/mL	847.02 ± 483.87	2690.87 ± 1657.31	5891.39 ± 3219.95	14166.83 ± 9324.77	26373.92 ± 13980.17	33089.05 ± 16417.66	75859.87 ± 25398.26
AUC _(0-∞)	h·ng/mL	951.25 ± 483.54	2825.60 ± 1636.56	5991.54 ± 3217.96	14282.15 ± 9317.93	26559.38 ± 14025.72	33204.32 ± 16440.82	76112.55 ± 25407.41
V _d	mL/kg	1148.96 ± 738.56	976.45 ± 609.94	660.39 ± 401.28	590.08 ± 490.46	514.22 ± 375.09	460.75 ± 250.43	328.74 ± 219.02
CL	mL/h/kg	20.50 ± 13.03	13.28 ± 6.21	12.73 ± 6.36	9.37 ± 4.70	7.32 ± 4.10	9.30 ± 8.88	4.33 ± 1.50
MRT	h	72.10 ± 16.91	79.28 ± 26.14	58.49 ± 13.22	53.15 ± 16.90	55.85 ± 8.47	48.57 ± 4.46	51.75 ± 3.71

非小细胞肺癌患者单次皮下注射给予本品 60、100 和 200 μg/kg 后，主要药代动力学参数见表 5。在 60 至 200 μg/kg 剂量范围内，随着剂量增加，C_{max} 与 AUC 呈非线性增长，呈现非线性药代动力学特征。100 μg/kg 达峰时间为注射后 22 小时左右，半衰期约为 56 小时左右，明显长于短效对照品。

表 5 非小细胞肺癌患者单次皮下注射不同剂量后主要药代动力学参数

药代参数	单位	艾多 剂量组(μg/kg)			短效对照品
		60 (n=6)	100 (n=6)	200 (n=6)	
t _{1/2}	h	61.00 ± 9.93	55.99 ± 6.47	47.25 ± 13.31	4.14 ± 1.72
T _{max}	h	13.33 ± 5.47	22.00 ± 4.90	26.00 ± 11.80	3.33 ± 1.03
C _{max}	ng/mL	45.55 ± 34.78	365.39 ± 149.17	657.80 ± 154.31	7.49 ± 5.60
AUC _(0-∞)	h·ng/mL	3163.33 ± 2609.84	19550.35 ± 10356.21	36349.23 ± 12447.14	64.76 ± 40.43
AUC _(0-∞)	h·ng/mL	3350.08 ± 2572.33	19735.14 ± 10434.81	36600.21 ± 12512.1	73.48 ± 43.06
V _d	mL/kg	3075.5 ± 3102.05	484.57 ± 214.48	386.96 ± 111.71	41.11 ± 66.53
CL/F	mL/h/kg	33.74 ± 33.60	6.01 ± 2.37	6.07 ± 2.27	14.74 ± 29.38
MRT	h	88.48 ± 16.05	55.6 ± 8.93	49.31 ± 6.53	380.00 ± 356.80

【贮藏】2~8℃避光保存。

【包装】预灌封注射器灌装，氯化丁基橡胶活塞封口。1 支/盒；3 支/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】YBS00042018

【批准文号】国药准字 S20180004

【上市许可持有人】

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司

注册地址：连云港经济技术开发区黄河路 38 号

【生产企业】

企业名称：江苏恒瑞医药股份有限公司

生产地址：连云港经济技术开发区临港产业区东晋路

邮政编码：222000

电话号码：800-8283900 400-8283900

传真号码：0518-85463261

网 址：<http://www.hrs.com.cn>

尺寸：220mm*290mm