

Ribavirin 的劑量依據體重而定		
病人體重 (公斤)	每日 ribavirin 劑量	200 mg 膠囊顆數
<65	800 mg	4 ^a
65-80	1,000 mg	5 ^b
81-105	1,200 mg	6 ^c
>105	1,400 mg	7 ^d

實驗室數值	僅調整ribavirin膠囊 之每日劑量 (參見註 1), 如果:	僅調整peginterferon alfa或interferon alfa 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	-	< $1.5 \times 10^9/l$	< $1.0 \times 10^9/l$
嗜中性白血球	-	< $0.75 \times 10^9/l$	< $0.5 \times 10^9/l$
血小板	-	< $50 \times 10^3/l$	< $25 \times 10^3/l$

	試驗 1 ¹			試驗 2 ²		
	Peginterferon alfa (1.5 µg/ kg/week) + ribavirin (800 mg/day)	Interferon alfa (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg/day)	P Value ^a	Peginterferon alfa (100 or 150 ^c µg/week) + ribavirin (800- 1200 mg/day) ^d	Interferon alfa (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1200 mg/day) ^d	P Value ^b
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

表六 給藥方式及在一年期間接受治療的病人數

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

表七 臨床試驗中報告的不良反應 (接受ribavirin併用peginterferon alfa治療之病人發生率 ≥ 10%者)

人體系統	Ribavirin併用peginterferon alfa 1.5 µg/kg治療*	Interferon alfa + ribavirin
注射部位		
注射部位發炎	20%	17%
注射部位反應	54%	36%
全身性		
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%
胃腸道系統		
噁心	43%	31%
食慾缺乏	35%	26%
下痢	20%	13%
腹部疼痛	12%	9%
嘔吐	16%	10%
肌肉骨骼系統		
肌肉痛	49%	49%
關節痛	31%	26%
肌肉骨骼痛	15%	11%
精神性系統		
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%
皮膚和四肢		
禿頭症	45%	32%
搔癢症	27%	27%
皮膚乾燥	23%	21%
皮疹	29%	21%
呼吸系統		
咽喉炎	10%	7%
咳嗽	15%	11%
呼吸困難	26%	22%
其他		
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ribavirin + peginterferon alfa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ribavirin + peginterferon alfa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、如覺過敏、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、失眠、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ribavirin併用peginterferon alfa治療的病人及37%接受ribavirin併用interferon alfa治療的病人，血紅素濃度降低大於4 g/dl。接受ribavirin治療的病人中，無論是ribavirin併用peginterferon alfa或併用interferon alfa治療的病人，達14%的病人血紅素濃度降至低於10g/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ribavirin併用peginterferon alfa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ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa治療的病人中，約1.2%的病人在治療期間出現致命的精神性反應。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ribavirin併用interferon alfa的病人曾發生胰臟炎。與ribavirin併用alfa interferon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ribavirin與peginterferon alfa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ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa治療的病人中，曾發生與溶血現象相關的尿酸及間接性膽紅素升高，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

Ribavirin和peginterferon alfa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。Ribavirin和peginterferon alfa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/ µl合併感染的病患獲得有限的安全性數據 (N=25)。

表八－Ribavirin併用peginterferon alfa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ribavirin併用peginterferon alfa治療之臨床試驗安全性概述			
	試驗1		試驗2	
	Peginterferon alfa/ribavirin n=194	Interferon alfa/ ribavirin n=189	Peginterferon alfa/ ribavirin n=52	Interferon alfa/ ribavirin 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ribavirin併用peginterferon alfa，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-醯胺酸基轉移酶增加 (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期早的停止治療來控制。在此較大試驗 (試驗1) 中，接受ribavirin併用peginterferon alfa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/mm³，而4% (8/194) 病患血小板數減少低於50,000/mm³。12% (23/194) 以peginterferon alfa併用ribavirin治療之病患患有貧血(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ribavirin併用peginterferon alfa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或interferon alfa處方資訊。

- 對Ribavirin或ribavirin膠囊中的任何成份有過敏的病史。
- 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ribavirin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 (依文獻記載)

(額外禁忌症請參見peginterferon alfa或interferon alfa處方資訊)

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ribavirin膠囊不得單獨使用。將Ribavirin膠囊與peginterferon alfa或interferon alfa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不同而存在。因此，只有peginterferon alfa或interferon alfa注射液可以與ribavirin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**ribavirin**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「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**ribavirin**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有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。體液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ribavirin合併α-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ribavirin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，ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa注射液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「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ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa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ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa療法。嚴重的肝臟功能失調或代償不良性肝臟疾病是ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa治療的禁忌症 (請見「禁忌症」節)。

腎功能：所有開始ribavirin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ribavirin膠囊合併peginterferon alfa或interferon alfa治療是必須的，僅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，ribavirin膠囊合併peginterferon alfa或interferon alfa治療須予以停止。在部分接受ribavirin合併peginterferon alfa或interferon alfa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，包括侵略行為、有時直接朝向他人、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，建議停止ribavirin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或peginterferon alfa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/µl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ribavirin併用peginterferon alfa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ribavirin及interferon alfa或pegylated interferon alfa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，建議隨後徹底溼潤嘴巴。實驗室試驗：在開始治療之前，所有的病患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、血清肌酸肝、肝功能檢測、尿酸及甲狀腺功能檢查)。開始ribavirin併用peginterferon alfa或alfa-interferon治療前可接受的基礎值如下：

- 血紅素 ≥ 12 g/dl (女性) ≥ 13 g/dl (男性)
- 血小板 ≥ 100,000/mm³
- 嗜中性白血球計數 ≥ 1,500/mm³
- 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)。Ribavirin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ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa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、顎骨、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：**ribavirin**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**ribavirin**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**ribavirin**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**ribavirin**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。

Ribavirin僅建議用於在治療期間採取有效避孕措施的婦女。

哺乳：ribavirin併用peginterferon alfa或interferon alfa治療的任一成份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ribavirin膠囊併用peginterferon alfa或interferon alfa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ribavirin膠囊 (50顆200毫克之膠囊) 和三千九百萬單位的interferon alfa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。

包裝：10-1000粒鋁箔盒裝
保存：貯存在25℃之下

本藥須由醫師處方使用
衛署藥製字第044650號

2013年6月
06.13-ROB-3-B-03

羅氏大藥廠股份有限公司 委託
(台北市民生東路3段134號9樓)
健亞生物科技股份有限公司 製造
(新竹縣湖口鄉中興村工業一路1號)