宜保利血®注射液

EPREX® injection

Epoetinum alfa

推薦國際性非專利名稱 : Epoetinum alfa

【說明】

EPREX(Epoetinum alfa)是種由 DNA 重組科技所製成的醣蛋白。EPREX 單次使用小瓶裝(vial)有 1000IU/0.5mL、2000IU/mL、4000IU/mL 及 10000IU/mL 四種包裝;單次使用針筒裝(syringe)則有 1000IU/0.5mL、2000IU/0.5mL、3000IU/0.3mL、4000IU/0.4mL、8000IU/0.8mL 及 10000IU/1.0mL 六種包裝。

【組成】

不含人類血清蛋白、以磷酸鹽當緩衝劑的成分

單次使用小瓶裝的 epoetinum alfa

Epoetinum alfa 濃度		每小瓶體積
國際單位	μg	mL
1,000	8.4	0.5
2,000	16.8	1.0
4,000	33.6	1.0
10,000	84.0	1.0

單次使用針筒裝的 epoetinum alfa

Epoetinum alfa 濃度		每小瓶體積
國際單位	μg	mL
1,000	8.4	0.5
2,000	16.8	0.5
4,000	33.6	0.4
8,000	67.2	0.9
10,000	84.0	1.0

【劑型】

Epoetinum alfa 是種無菌、澄清、無色、經緩衝劑處理可供靜脈注射或皮下注射的溶液。

【適應症】

治療與慢性腎臟功能失調有關的貧血症狀或因此而需要輸血的患者、治療與癌症化學治療有關的貧血。

【說明】

- 治療血液透析成人、腹膜透析成人和接受血液透析的病童因慢性腎衰竭引起的貧血。
- 治療腎臟引起併有臨床症狀的嚴重貧血但其腎功能不全現象尚未接受透析治療的成年病人。

・EPREX 可治療接受含 platium 化療或未接受化療之非骨髓惡性癌症病人之貧血並降低輸血的需求。

【用法用量】
本藥限由醫師使用。
【給藥方法】
Epoetinum alfa 可經由皮下注射或靜脈注射。
如同其它注射藥物,在給藥前須先檢查以確定溶液無雜質或變色。不要搖晃因晃動可能會使醣蛋白變質使其失去藥效。
Epoetinum alfa 貯於單次使用小瓶及注射針筒不含防腐劑。小瓶包裝不可分次插針,注射針筒也不可分次使用。未使用的部分須丟棄。
<u>靜脈注射</u>
注射時間至少須超過 1-5 分鐘,依總劑量來決定。
如患者注射時有感冒樣症狀,則慢慢注射對其較有幫助。
血液透析病人在透析期間可經由透析線內一個適當的靜脈入口進行大量注射。或者,於血液透析結束後經由廔管針頭注射,隨即注入 10 毫升的等張食鹽水以潤濕注射管並確定所有注射液皆已進入體內循環。
EPREX 不可以靜脈點滴輸注(intravenous infusion)或與其它藥物混用。
<u>皮下注射</u>
每次注射體積不可超過 1ml。如需注射較大量,應於不同部位給藥。注射部位應於四肢或前腹部。
<u>慢性腎衰竭病人</u>
慢性腎衰竭病人若習於靜脈注射(血液透析病人),較宜採用靜脈注射給藥。當病人無法採用靜脈注射的方式(指尚未接受血液透析或腹膜透析的病人) ,epoetinum alfa 可經由皮下注射給藥。
成人的理想血紅素濃度爲 10~12 g/dL(6.2~7.4 mmol/l),兒童爲 9.5~11 g/dL(5.9~6.7 mmol/l)。
慢性腎衰竭且臨床上有明顯的充血性心臟疾病或阻塞性心衰竭病人,其常態性血紅素濃度不要超過目標血紅素濃度的上限值。所有病人在治療前及治療期間皆需評估鐵含量,且必要時需補充鐵質。Epoetinum alfa治療開始之前要排除其它原因引起的貧血,如維生素B_{12}或葉酸缺乏。對epoetinum alfa治療沒有反應者須立即找出原因,包括:缺乏鐵質、葉酸或維生素B_{12}、鋁中毒、併發性感染、發炎或外傷、未察覺之血液流失、溶血及任何原因的骨髓纖維樣變性。
改變給藥途徑時,剛開始需使用相同的劑量,然後再調整。以將血紅素濃度維持在目標區間爲目標。
在調整期時,血紅素的增加速度若每個月未超過 1 g/dL(0.62 mmol/l)的下限值,需增加 epoetinum alfa 的劑量。通常在治療開始的前兩週內不會觀察到血紅素有臨床顯著性的增加。某些病人可能要在 6-10 週才觀察得到。一旦達到預期血紅素濃度,要以 25 IU/kg/dose 的速度降低劑量以避免血紅素超過預期值。此外,假如血紅素濃度超過 12 g/dL ,應暫時停止治療。可減少週劑量中的一次劑量或減少每次劑量以降低劑量。

血液透析成年病人

接受血液透析之病人若習於靜脈注射(血液透析病人),較宜採用靜脈注射給藥。

治療分爲兩個階段:

調整期:每次 50 IU/kg,每週給藥三次。

必要時,應至少隔四週調整劑量一次,每次以 25 IU/kg 的速度增加,每週給藥三次,直到達到理想的血紅素濃度(10-12 g/dL,即 6.2-7.5 mmol/l)。

持續期:調整劑量以將血紅素值維持在期望值:Hb 介於 10 及 12 g/dL(6.2-7.5 mmol/l)。維持劑量應依個別慢性腎衰竭病患情形而定,建議每週劑量爲 75~300 IU/kg。臨床數據建議血紅素濃度低於 6g/dL(或低於 3.7 mmol/l)的患者可能較血紅素濃度大於 8g/dL(或大於 5 mmol/l)的病人需較高的維持劑量。

血液透析幼年病人

治療分爲兩個階段:

調整期:每次 50 IU/kg,每週給藥三次,經由靜脈注射給藥。

必要時,應至少隔四週調整劑量一次,每次以 25 IU/kg 的速度增加,每週給藥三次,直到達到理想的血紅素濃度(9.5-11 g/dL,即 5.9-6.8 mmol/l)。

持續期: 調整劑量以將血紅素值維持在期望值:Hb 介於 9.5-11 g/dL(5.9-6.8 mmol/l)。通常體重不滿 30kg 的兒童較體重超過 30kg 的兒童及成人需要較高的劑量。舉例而言,臨床試驗中治療六個月後所觀察到的維持劑量如下:

	劑量(IU/kg,每週給藥三次)	
體重	中位數	一般維持劑量
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

臨床數據建議血紅素極低者(血紅素<6.8 g/dL,即 4.2 mmol/l)可能較血紅素值較高(血紅素值大於 6.8 g/dL,即 4.2 mmol/l)之病人需較多之維持劑量。

腹膜透析成年病人

接受腹膜透析之病人若無法採用靜脈注射,epoetinum alfa 可經由皮下注射給藥。

治療分爲兩個階段:

調整期:每次 50 IU/kg,每週給藥二次。必要時,應至少隔四週調整劑量一次,每次以 25 IU/kg 的速度增加,每週給藥二次,直到達到理想的血紅素濃度(10-12 g/dL,即 6.2-7.5 mmol/l)。

持續期:維持理想血紅素濃度(10-12 g/dL,即 6.2-7.5 mmol/l)的常用劑量爲 25 至 50 IU/kg,每週給藥二次,等量注射給藥。

腹膜透析幼年病人

治療分爲兩個階段:

調整期:每次 50IU/kg,每週給藥三次,經由靜脈注射或皮下注射給藥。

必要時,應至少隔四週調整劑量一次,每次以 25 IU/kg 的速度增加,每週給藥三次,直到達到理想的血紅素濃度(9.5-11 g/dL,即 5.9-6.83 mmol/l)。

持續期:通常體重不滿 30kg 的兒童較體重等於或超過 30kg 的兒童及成人需要較高的劑量。例如,臨床試驗治療六個月後曾觀察到下列維持劑量。

	劑量(IU/kg,每週給藥三次)	
體重	中位數	一般維持劑量
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

臨床數據建議血紅素極低者(血紅素<6.8 g/dL,即 4.2 mmol/l)可能較血紅素值較高(血紅素值大於 6.8 g/dL,即 4.2 mmol/l)之病人需較多之維持劑量。

<u>末期腎功能不全的透析前成年病人</u>

尚未接受透析治療的腎功能不全病人若無法採用靜脈注射,epoetinum alfa 可經由皮下注射給藥。

治療分爲兩個階段:

調整期:每次 50 IU/kg,每週給藥三次。必要時,應至少隔四週調整劑量一次,每次以 25 IU/kg 的速度增加,每週給藥三次,直到達到理想的血紅素濃度(10-12 g/dL,即 6.2-7.5 mmol/l)。

持續期:維持理想血紅素濃度的常用劑量爲 17 至 33 IU/kg,每週給藥三次。最大劑量不能超過 200 IU/kg,每週給藥三次。

<u>癌症病人</u>

<u>成年癌症病人</u>

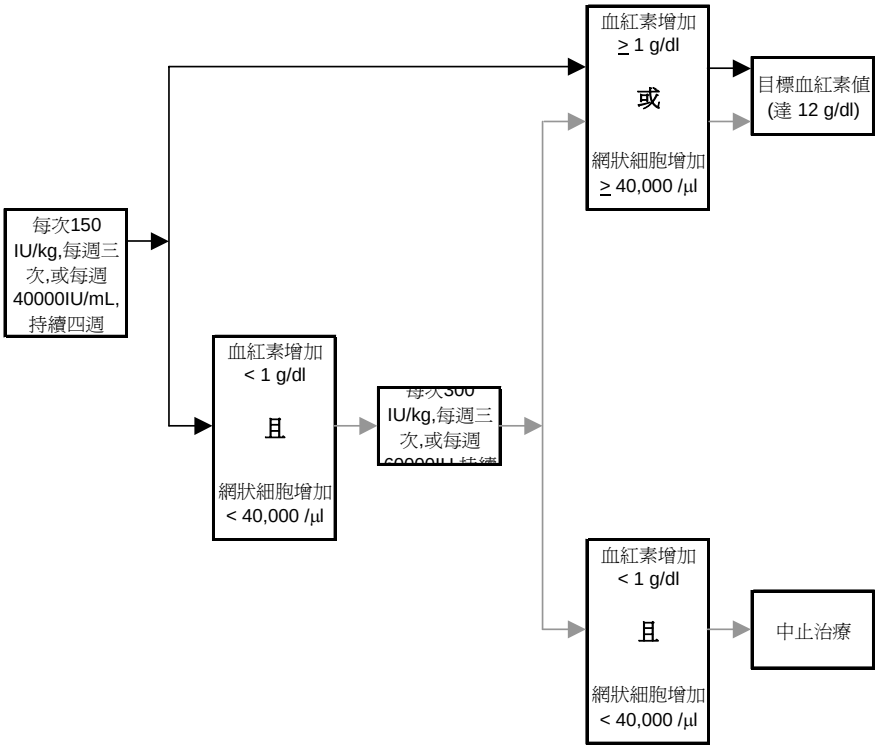
須皮下注射給藥。

目標血紅素濃度須達到 12g/dL(7.5mmol/l)。治療貧血的起始劑量須爲 150 IU/kg,每週給藥三次。也可以 40000IU 爲起始劑量皮下注射 epoetinum alfa,每週給藥一次。使用起始劑量治療四週後,血紅素濃度增加值至少爲 1 g/dl(0.6 mmol/l)或網狀細胞值較原來增加≧40,000 cells/μl,劑量須維持不變。

假如使用起始劑量治療四週後,血紅素濃度增加值<1 g/dl(0.6 mmol/l)且網狀細胞值較原來增加<40,000 cells/μl,在未有紅血球細胞輸血的情況下,劑量須增爲 300 IU/kg、每週給藥三次,或每週給予 60000IU。

假如使用 300 IU/kg 的劑量、每週給藥三次或每週給予 60000IU 額外治療四週後,血紅素值增加≧1 g/dl(0.6 mmol/l),或網狀細胞值較原來增加≧40,000 cells/μl,劑量須維持不變。假如使用 300 IU/kg 的劑量、每週給藥三次或每週給予 60000IU 額外治療四週後,血紅素值增加<1 g/dl(0.6 mmol/l),且網狀細胞值較原來治療前增加值<40,000 cells/μl,病人可能對治療沒有反應且須中止治療。

建議劑量如下表所述:



須避免血紅素每兩週的增加速度大於 1 g/dL(0.6 mmol/L)或月增加速度爲 2 g/dL (1.25 mmol/L),或血紅素濃度超過 13 g/dL (8.1 mmol/L)。假如血紅素的每兩週增加值超過 1 g/dL(0.6 mmol/L)或月增加值超過 2 g/dL(1.25 mmol/L),或血紅素值接近 12 g/dL (7.4 mmol/L),依照血紅素值的增加速度將 epoetinum alfa 的劑量降低約 25-50%。假如血紅素濃度超過≧13 g/dL(8.1 mmol/L),中止治療直到其降低至 12 g/dL(7.4 mmol/L),隨後以較先前劑量低 25%的劑量再使用 epoetinum alfa 治療。

<u>癌症兒童病人</u>

根據發表文獻,年齡在 6 個月至 18 歲的癌症兒童病人皮下注射或靜脈注射 epoetinum alfa 25 至 300 IU/kg,每週給藥三至七次,會導致血紅素的增加及輸血需求的降低。

【禁忌症】

使用任何紅血球生成素而發生與抗體有關的紅血球發育不良(PRCA)之病人,不應接受 epoetinum alfa 或任何其它紅血球生成素(見[警語及注意事項]欄)。

無法控制高血壓之患者。

對主成份或本品的任一賦形劑過敏者。

【特殊警語及注意事項】

<u>通則</u>

開始 epoetinum alfa 之前須充份控制血壓。所有接受 epoetinum alfa 治療的病人必要時須密切監控血壓。高血壓未經治療、未充分治療或控制不良的病人使用 epoetinum alfa 要小心。若發生不尋常頭痛或頭痛次數增加要小心,因爲這可能是個警訊。在 epoetinum alfa 治療期間可能須開始或增加抗高血壓藥物治療。假如血壓

無法控制,須停用 epoetinum alfa 治療。有癲癇發作病史的病人使用 epoetinum alfa 要謹慎。有癲癇及慢性肝衰竭的病人使用 epoetinum alfa 亦須謹慎。有栓塞/血管問題的病人須嚴密監測。尚未確定先前已有血液疾病(如溶血性貧血、鐮刀細胞貧血、地中海貧血、卟啉紫質沉著症)的病人,接受 epoetin alfa 治療的安全性及有效性。

尚未確定 epoetinum alfa 用於肝功能不全病人的安全性。由於代謝降低,肝功能不全病人使用 epoetinum alfa 可能會增加紅血球生成。Epoetinum alfa 治療期間可能會出現中級與劑量具相關性的血小板數目增加,但血小板數目仍會維持在正常值內。此現象在繼續治療期間會消失。建議在剛開始治療的前八週對肝功能不全病人要定期監測血小板數目。

紅血球發育不良

經年累月皮下注射epoetin罕有紅血球發育不良的報告。突然發生療效缺乏之病人,其定義爲血紅素值降低(每個月降低 1-2 g/dl)併有輸血需求增加,須檢測其網狀細胞數目,並檢查典型會引致沒有反應的原因(如鐵質、葉酸或維生素B_{12}不足、鋁中毒、感染或發炎、血液流失或溶血)。假如要矯治貧血的網狀細胞數目低(<20,000/mm^3 或 20000/uL或<0.5%),血小板及白血球細胞數目正常,且未發現療效降低的其他原因,須測試是否有紅血球生成素抗體,且須考慮是否要進行骨髓檢查以診斷有無紅血球發育不良。假如懷疑有抗紅血球生成素、與抗體有關的紅血球發育不良,須立刻停止epoetinum alfa治療。不能改用其它紅血球生成素治療,因爲有交互反應的危險性。適當的治療,如輸血,可能在必要時須用於病人。

老年人的使用

收有 882 個正接受血液透析之慢性腎衰竭病人的三個臨床試驗中,757 位接受 epoetinum alfa 且 125 位接受安慰劑。在這 757 個接受 epoentium alfa 的病人中,361 人(47%)的年齡爲 65 歲或以上,且其中 100 人(13%)的年齡爲 75 歲或以上。未觀察到老年病人或較年輕病人之間在安全性或療效上有所差異。老年人之劑量選擇及調整要依個人狀況決定以達到並維持目標血球容積值(見[用法用量]欄)。

治療與透析前慢性腎衰竭及癌症化學治療有關之貧血的臨床試驗,並未收有足夠數目之 65 歲或以上之病人以決定老年人之反應是否異於較年經患者。

腎衰竭病人

慢性腎衰竭病人的紅血球增加速度約爲每月 1 g/dL(0.62 mmol/L),不要超過每月 2 g/dL(1.2 mmol/L)以降低高血壓增加的風險。當血紅素濃度接近 12g/dL時須降低劑量。接受epoetinum alfa的慢性腎衰竭病人須定期測量血紅素濃度直至達到穩定值,且隨後要定期測量。爲了確保epoetinum alfa的最佳療效,治療開始前須確認充裕的鐵質貯存,且須排除葉酸及維生素B_{12}不足。大部份病人之血鐵質濃度會隨著細胞體積的增加而降低。因此,血鐵質低於 100 ng/ml的慢性腎衰竭病人建議要補充鐵質,如每日口服 200~300 mg/day(兒童用量爲 100~200 mg/day)。

具缺血性心臟病或阻塞性心衰竭之慢性腎衰竭病人,常態性血紅素濃度不要超過用法用量欄所建議之目標血紅素濃度上限值。

有個案曾觀察到高血鉀現象。矯治慢性腎衰竭病人的貧血可能會導致食慾增加及鉀和蛋白質攝取增加。可能需定期調整透析處方以維持尿素、肌酉干酸和鉀在目標

值。慢性腎衰竭病人須監測血清電解質。假如偵測到血鉀濃度增加(或上升),考慮停止使用 epoetinum alfa 直至高血鉀症被矯治。
根據現有資料,透析前末期腎功能不全病人使用 epoetinum alfa 不會加速腎功能不全病情惡化。因 epoetinum alfa 會增加細胞體積,透析病人使用 epoetinum alfa 通常在透析期間須增加 heparin 劑量。假如肝磷酯化效果不佳,透析系統可能發生阻塞。
某些慢性腎衰竭女性病人會因 epoetinum alfa 治療重新有月經,要注意其懷孕的可能性並評估是否需要避孕。慢性腎衰竭病人使用 epoetinum alfa 罕見□比喀紫質沉著症惡化現象。已知有 □比喀紫質沉著症病人使用 epoetinum alfa 要小心。
<u>癌症病人</u>
使用 epoetinum alfa 的癌症病人須定期測量血紅素值直至達到穩定值,隨後亦需定期測量。接受化學治療的癌症病人之每兩週的紅血球增加速度超過 1 g/dL 或每個月的紅血球增加速度超過 2 g/dL,或紅血球值超過 13 g/dL,須遵循【用法用量】欄所述之劑量調整,以降低栓塞意外的潛在危險因子。
由於接受紅血球生成素治療的癌症病人曾觀察到其血管血栓意外(TVEs)發生率有增加(見[副作用]欄),病人有較高的血管血栓意外危險因子,如肥胖和之前有 TVEs 病史的病人(如深層靜脈栓或肺血腫),要特別評估其接受治療(使用 epoetinum alfa)的好處和危險性。
爲了確保epoetinum alfa的最佳療效,治療開始前須確認充裕的鐵質貯存,且須排除葉酸及維生素B_{12}不足。大部份病人之血鐵質濃度會隨著細胞體積的增加而降低。因此,血鐵質低於 100 ng/ml的慢性腎衰竭病人建議要補充鐵質,如每日口服 200~300 mg/day。
Epoetinum alfa 是一種生長因素,主要能刺激紅血球細胞生成。在某些惡性細胞的表面及活組織切片或手術切除所得之癌細胞亦曾發現紅血球生成素接受體。然而,未知這些接受體是否具功能性。Epoetin 臨床試驗曾提供不確定的數據關於使用 epoetin 產品是否會對腫瘤演進的時間或無演進存活時間有不良影響。除非有進一步的數據,男性或女性的建議目標血紅素質不得超過 12 g/dL。
接受化學治療的癌症病人,評估 epoetinum alfa 治療是否適當之際(特別是有輸血危機的病人),須考慮投與紅血球生成素和出現紅血球生成素誘發的紅血球細胞之間會有 2-3 週的延宕。

【交互作用】
目前尚無證據顯示 epoetinum alfa 治療會影響其它藥物的代謝。然而,由於 cyclosporin 係與紅血球細胞結合,故可能有藥物交互作用。假如 epoetinum alfa 與 cyclosporine 一起併用,須監測 cyclosporin 的血中濃度且依血容比的增加來調整 cyclosporin 的劑量。從離體活體組織切片所得之論證,未發現 epoetinum alfa 與 G-CSF 或 GM-CSF 之間有關於血液分化或腫瘤細胞增生的交互作用。當病人缺乏鐵質,epoetinum alfa 的作用可能會因同時使用鐵劑而增強,如硫酸鐵。
某些會降低紅血球生成的藥物可能會降低病人對 epoetinum alfa 的反應。
罹患移轉性乳癌病人經由皮下注射同時投與 40,000 IU/mL epoetinum alfa 和 trastuzumab (6 mg/kg),對 trastuzumab 的藥物動力學沒有影響。

【懷孕及哺乳】
懷孕期間使用
動物研究每週使用二十倍之每週建議劑量,發現 epoetinum alfa 會降低胎兒體重、延遲骨化並增加胎兒死亡率。這些變化爲母體體重降低的後續。未對孕婦作過充份且對照完整的研究。慢性腎衰竭病人懷孕期間僅在預期利益大於對胎兒潛在傷害的情況下才能使用 epoetinum alfa。見【臨床試驗前安全性資料】欄”生殖毒性”說明)。
哺乳期間使用
紅血球生成素會出現在人體乳汁。然而,未知 epoetinum alfa 是否會分佈到人體乳汁。哺乳婦使用 epoetinum alfa 須謹慎。

【對駕駛及操作機械能力的影響】
Epoetinum alfa 治療初期因高血壓的危險性會增加,慢性腎衰竭病人在從事需集中精神的活動,如駕駛或操作機械時,要謹慎,直至達到最佳 epoetinum alfa 維持劑量。

【副作用】
通則
可能會發生感冒樣症狀如頭暈、昏沉、頭痛、關節痛和虛弱感,特別是在治療開始時。曾觀察到血小板增多症但極爲罕見。使用紅血球生成素藥物的病人,包括使用 Epoetinum alfa 的病人,曾有栓塞/血管問題如心肌缺血、心肌梗塞、腦血管意外(腦出血及腦梗塞)、暫時性缺血、深層靜脈栓塞、動脈栓塞、肺栓塞、動脈瘤、視網膜栓塞及人工腎臟血凝塊報告。不具專一性皮膚疹曾被敘述爲與 epoetinum alfa 有關。使用 epoetinum alfa 的病人曾有報告在注射部位有皮膚反應。接受皮下注射的病人較靜脈注射病人更易發生此類反應。病人所抱怨之皮膚發紅、灼熱及疼痛,通常爲輕度至中度,發生於注射部位周圍。罕見會對 epoetinum alfa 產生免疫反應。曾有過度敏感及過敏反應的報告,包括血管性水腫及非防禦性休克反應的個案報告。經年累月接受紅血球生成素治療的病人極罕有與抗體有關之紅血球母細胞再生不良案例(見【警語及注意事項】欄)。
腎衰竭病人
使用 epoetinum alfa 治療期間最常見的不良反應是與劑量相關的血壓增加或已存在的高血壓惡化。此類血壓增加可使用藥物治療。此外,建議要監控血壓,特別是在治療開始時。下列反應曾發生於血壓正常或低血壓的個案病人:併有腦病樣症狀的高血壓危象(如頭痛及混亂狀態)和大發作強直性抽搐,需立刻接受醫師照料及密切的醫療照顧。突發之劇烈偏頭痛要特別小心,將其視爲可能的警兆。廔管栓塞曾發生於血液透析病人,特別是易發生低血壓或其動脈廔管有併發症(如栓塞、動脈瘤等)。建議這些病人使用早期重建廔管和服用 acetylsalicylic acid 預防栓塞。
癌症病人
使用 epoetinum alfa 治療的癌症病人整體安全簡要敘述與疾病過程一致。高血壓可能會發生於使用 epoetinum alfa 治療的病人。須密切監測血紅素值及血壓。
接受紅血球生成素藥物包括 epoetinum alfa 治療的病人,曾觀察到此類不良反應的發生率會增加。在一個以移轉性乳癌婦女爲受試者的試驗用實驗,研究紅血球生成素治療除了矯治貧血之外,是否能增進治療結果、減少整體死亡率、與疾病演進相關

的死亡率及血栓栓塞致死率,結果顯示接受 epoetinum alfa 的病人較安慰劑組的病人高。

【過量】
Epoetinum alfa 的治療範圍極廣。Epoetinum alfa 過量所產生的作用爲荷爾蒙藥理作用的延長。若血紅素濃度過高可採用靜脈切開術。必要時可進行支持療法。

【藥理作用】
Epoetinum alfa 是一種能刺激紅血球生成的純化醣蛋白荷爾蒙,是由哺乳動物細胞經嵌入人類紅血球生成素的基因所製造而成。基因工程生成的 epoetinum alfa 與貧血病人尿液分離出的紅血球生成素有相同的胺基酸順序。蛋白質部分約佔 58%的分子量,是由 165 個胺基酸所組成的,四條碳水化合物鏈藉由三個 N-glycosidic 鍵及一個 O-glycosidic 鍵連接在蛋白質上,紅血球生成素的分子量約爲 32,000-40,000 道爾頓。

【藥效學】
ATC CODE:B03XA01
紅血球生成素是種有絲分裂刺激因子且分化荷爾蒙以刺激紅血球生成。Epoetinum alfa無法由其生物特性與人類紅血球生成素區分。已有數種動物(正常及貧血老鼠、紅血球過多老鼠)的活體試驗可證實epoetinum alfa的生體有效性。投與epoetinum alfa後,紅血球數目、血紅素值、網狀血球數目、^{59}Fe的吸收速度都會增加。培養人類骨髓細胞發現epoetinum alfa可刺激紅血球生成作用,而不會影響白血球生成。無法偵測到epoetinum alfa在骨髓細小細胞的細胞毒性作用。
150 IU/kg 皮下注射每週三次及 40,000 IU/mL 皮下注射每週一次,這兩種劑量之不含人類血漿蛋白的 epoetinum alfa 藥效動力學反應,網狀細胞百分比、血紅素及總紅血球細胞值的變化和這些藥效動力學項目的 AUC 值是相同的(皮下注射 150IU/kg,每週給藥三次至皮下注射 40000IU/mL,每週給藥三次)。
健康個體和貧血癌症病人之網狀細胞百分比、血紅素及總紅血球細胞值的變化和這些藥效動力學項目的 AUC 值是相同的(皮下注射 150IU/kg,每週給藥三次至皮下注射 40000IU/mL,每週給藥三次)。貧血癌症病人之血球和紅血球細胞數目的 AUC 值增加會低於健康個體。
一個多中心、雙盲、以安慰劑爲對照組的臨床試驗,及收集有接受化療的癌症貧血病人之開放性標記的二個臨床試驗中,已評估過 epoetinum alfa 對病人體能及日常活動能力的影響。另在一個大型、雙盲試驗中,接受 epoetinum alfa 組與安慰劑組相比,epoetinum alfa 組在體能、日常活動能力及疲倦有顯著的改善。在較小型隨機分配及開放性標記的研究也曾支持這些與生活品質改善有關的,且被注意到病人併有小於 1 g/dl 的血紅素增加現象。

【藥動學】
<u>靜脈注射</u>
重覆靜脈注射 epoetinum alfa 50 至 100 IU/kg,健康個體所測得的半衰期約爲 4 小時,且腎衰竭病人有較長的半衰期,約爲注射 50、100 及 150 IU/kg 後 5 小時。兒童曾被

報告之半衰期約爲 6 小時。在至少四天的藥動學血液取樣,癌症病人接受 epoetinum alfa 667 及 1500 IU/kg 靜脈注射,曾觀察到其估計半衰期值介於 20.1 至 33.0 小時。

皮下注射

皮下注射所得的血漿濃度遠低於靜脈注射後所測得值。血漿濃度會緩慢增加並在皮下注射後 12~18 小時達到最高值。最高血漿濃度通常都低於靜脈注射所觀察到之最高值(約爲該值的二十分之一)。無蓄積現象:無論是初次注射 24 小時後測量或在最後一次注射 24 小時後測量,所測得的血漿濃度皆相同。重覆投與 600 IU/kg、每週一次於健康受試者,紅血球生成素的血漿濃度-時間圖在第一週及第四週皆相同。藥物動力學數據顯示年齡超過或低於 65 歲之成年病人的半衰期未有顯著差異。

一個收有 7 個不足月之出生體重極輕的新生兒和 10 個健康成年人給予靜脈注射紅血球生成素的臨床試驗顯示,不足月新生兒的分布體積約爲健康成年人的 1.5 至 2 倍,且不足月新生兒的清除率約爲健康成年人的 3 倍。

皮下注射的半衰期約爲 24 小時。健康受試者重覆投與 150 IU/kg 每週三次及 40,000 IU/mL 每週給藥一次,平均半衰期分別約爲 19.4±8.1 及 15.0±6.1。

一個比較健康受試者接受不含人類血清蛋白的 epoetinum alfa 150 IU/kg 皮下注射每週三次至 40,000 IU 皮下注射每週一次的研究,在第四週利用給藥前自體輸血紅血球生成素濃度業已矯正的數據估算下列數值:

	C_{max} (mIU/mL)	C_{min} (mIU/mL)	$t_{½}$ (h)
150 IU/kg 每週給藥三次(n=17)	143 (54.2)	18 (9.3)	19.4
40,000 IU 每週給藥一次(n=17)	861 (445.1)	3.8 (4.27)	15.0

依據 AUC 比較 40,000 IU/mL 每週給藥一次與 150 IU/kg 每週給藥三次相比,前者之 epoetinum alfa 相對生體可用率爲後者的 239%。

注射 120 IU/kg 之後,epoetinum alfa 的皮下注射生體可用率遠低於靜脈注射者:約爲 20%。

曾研究接受周期性化學治療的貧血癌症病人使用不含人類血清蛋白之epoetinum alfa 150 IU/kg每週給藥三次及 40,000 IU/mL每週給藥一次的藥物動力學。一般而言,貧血癌症病人的藥物動力學數值有高度的變異性。一般而言,第一週(貧血癌症病人正接受化學治療)期間的epoetinum alfa首次藥物動力學概況與第三週或第四週(貧血癌症病人此時未接受化學治療)期間的第二次藥物動力學概況相比,有較高的C_{max}、半衰期增加及較低的清除率。

	C_{max} (mIU/mL)	C_{min}[b] (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
第一週當受試者在接受化學治療					
150 IU/kg 每週給藥三次 (n=16)[a]	642 (402.7)	207 (301.4)	14.98 (8.8)	28.3 (19.2) [n=7]	12.1 (11.2)
40,000 IU 每週一次	1289 (431.0)	148 (144.2)	48.74 (28.3)	76.2 (45.8)	5.6 (1.8)

(n=19)[a]				[n=9]	
第三週或第四週當受試者不再接受化學治療					
150 IU/kg 每週給藥三次 (n=9)[a]	357 (246.2)	---	20.67 (20.1)	30.0 (10.0) [n=6]	17.2 (7.8)
40,000 IU 每週給藥一次 (n=11)	941 (372.7)	---	24.54 (10.8)	46.7 (22.29)	12.7 (7.5)

[a] N如所示除非特別註明

[b]藉由研究期間的平均每週給藥血清濃度來估算C_{max}

【臨床試驗前安全性數據】

慢性毒性

某些臨床試驗前以狗及老鼠爲試驗對象(不包括猴子)的毒理研究發現亞臨床骨髓樣變性與 epoetinum alfa 治療有關。已知骨髓纖維樣變性是慢性腎衰竭病人的併發症,可能與次發性副甲狀腺機能亢進或其它未知因素有關。曾有一研究是以接受三年 epoetinum alfa 的血液透析病人爲試驗對象,結果兩者的骨髓纖維樣變性發生率並無差異。

致癌性

未曾進行過長期致癌性研究。關於紅血球生長素爲腫瘤增生劑在文獻中有著不同意見的報告。根據源自人類腫瘤檢體的體外發現,不清楚這些報告的臨床重要性。

致突變性

Epoetinum alfa 不會誘導細菌的基因突變(Ames 試驗)、哺乳類動物細胞的染色體錯亂、老鼠的小核或 HGPRT 位置基因突變。

生殖毒性

在臨床前的研究中,靜脈注射高達 500IU/kg/day 的劑量於老鼠或兔子,未證實有致畸胎毒性。然而,靜脈注射 epoetinum alfa 500IU/kg/day 有輕微但不具統計意義的生育力降低;劑量爲 100 及 500IU/kg/day 會增加著床前及著床後的失誤和減輕胎兒體重;劑量爲 20、100 及 500IU/kg/day 會延遲骨化。這些現象與母體的體重降低有關。靜脈投與 500IU/kg/day 於授乳老鼠,其第一代胎兒會降低體重的增加、延遲腹部體毛的出現及眼瞼張開、尾椎數目會減少,第二代則沒有 epoetinum alfa 的相關作用。

【賦形劑】

Polysorbate 80、sodium chloride、disodium phosphate dihydrate、sodium dihydrogen phosphate dihydrate、glycine、water for injections。(Pharm. Eur.)。

【配伍不相容性】

本品不能稀釋或轉置於任何其它容器。不能以靜脈點滴輸注(intravenous infusion)或與其它藥液同時投與。

【貯存特別注意事項】

2-8℃(36-46℉)貯存。不要冷凍或搖晃。在病人使用本藥之前須嚴格遵守此貯存溫度區間。以原包裝貯存以避光。

【使用及處理和丟棄的指示】
本品僅供單次使用。
若有下列情況,不能使用本品並須將其丟棄:封緘被破壞、液體變色或者可看到顆粒飄浮在液體內、已知或懷疑本品曾意外被冷凍或冷藏設備曾有故障。須依本地規定丟棄本品的任何廢棄物。

製造廠 : Cilag AG
廠　址 : Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen, Switzerland
藥　商 : 嬌生股份有限公司
地　址 : 臺北市敦化南路二段 319 號 8 樓
電　話 : 0800-211-688

0501