容可曼®針筒裝注射劑 1000,2000,5000,10000, 30000 國際單位

容可曼®多劑量注射劑 50000 國際單位

Recormon®solution for injection in Pre-filled Syringe 1000, 2000, 5000, 10000, 30000 IU

Recormon®Multidose powder and solvent for solution for injection 50000 IU

Epoetin beta

警語:紅血球生成刺激素有增加腫瘤惡化或復發的風險

癌症部分:

於乳癌、非小細胞肺癌、頭頸癌、淋巴癌及子宮頸癌患者的一些臨床研究中發現，紅血球生成刺激素(ESAs)會縮短整體存活時間及/或增加腫瘤惡化或復發的風險。

為了減少上述及嚴重心臟及血管栓塞的風險，應使用可避免紅血球輸注之最低劑量。

紅血球生成刺激素(ESAs)僅可使用於因接受具骨髓抑制作用之化學治療患者而伴隨的貧血。

對於接受骨髓抑制治療的患者,且預期結果為可治癒時,不應使用紅血球生成刺激素。

在化學治療療程結束之後，應停用紅血球生成刺激素。

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

抗貧血劑

ATC 代碼: B03XA

1.2 劑型

注射用粉末及溶液用溶劑(多劑量注射劑)。

注射用溶液(針筒裝注射劑)。

1.3 投予途徑

靜脈(i.v.)或皮下(s.c.)注射用溶液。

1.4. 成分及含量

主成份：epoetin beta(重組人類紅血球生成素：係利用中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株，以

DNA 重組技術來合成)。

容可曼為凍晶及注射溶液用溶劑與針筒裝注射溶液。

配製後產品為澄清無色至略呈乳白溶液。

凍晶及注射溶液用溶劑：

50,000 IU = 415 微公克之 epoetin beta / 小瓶 + 10 毫升溶劑(注射用水含 benzyl alcohol 和 benzalkonium chloride 做為防腐劑) / 安瓿

針筒裝注射溶液:

1000 IU = 8.3 微公克之 epoetin beta 溶於 0.3 ml 的注射用水中
2000 IU = 16.6 微公克之 epoetin beta 溶於 0.3 ml 的注射用水中
5000 IU = 41.5 微公克之 epoetin beta 溶於 0.3 ml 的注射用水中
10,000 IU = 83 微公克之 epoetin beta 溶於 0.6 ml 的注射用水中
30,000 IU = 250 微公克之 epoetin beta 溶於 0.6 ml 的注射用水中

賦形劑:

所有劑型均含有苯丙胺酸(phenylalanine)的賦形劑(每瓶多劑量注射劑內含最高達 5.0 毫克，而每支針筒裝注射劑內含最高達 0.3 毫克) (請參見 2.4.1 一般，警語及注意事項)。

而小瓶用溶劑含苯甲醇(benzyl alcohol)(每瓶多劑量注射劑之溶劑安瓿內含最高達 40 毫克) (請參見 2.3 禁忌)。

2. 臨床特性

2.1 適應症

治療慢性腎衰竭且伴隨症狀性貧血病人。

治療與癌症化學治療有關的症狀性貧血。

治療正在接受抗腫瘤治療之多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)或慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia)成人患者的症狀性貧血。

說明

- 治療洗腎病人因慢性腎衰竭而引起的貧血(腎因性貧血)。
- 治療尚未洗腎的腎因性貧血病人。
- 治療患有固態腫瘤且因進行含鉑藥物的化學治療(platinum-based chemotherapy) 而引發貧血的成年病人。(cisplatin：75mg/m^2/cycle；carboplatin：350mg/ m^2/cycle)。

- 治療紅血球生成素相對較為缺乏且正在接受抗腫瘤治療之多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade non-Hodgkin's lymphoma)或慢性淋巴性白血病(chronic lymphocytic leukemia)成人患者的症狀性貧血。缺乏的定義為，相對於貧血的程度，血清紅血球生成素濃度呈現出不當偏低的現象。

2.2 用法用量

本藥限由醫師使用。

開始使用容可曼治療上述適應症時，應由有經驗的醫師指導進行。由於曾有發生類過敏反應的個案報告，因此建議第一劑應於有醫療人員監督的情況下投予。

凍晶及注射溶液用溶劑：

多劑量製劑可供多位患者使用。利用無菌技術和拋棄式的滅菌注射針筒、針頭以避免交叉感染的危險。

針筒裝注射溶液:
預先填充好的容可曼針筒裝注射劑可以直接使用。每支注射針不應該在任何情況使用超過一次以上；該藥品僅供單次使用。

針對患有慢性腎衰竭的貧血病人之治療：

配製好溶液可以經由皮下或是靜脈注射使用。當使用靜脈注射時，注射藥劑的時間要大於兩分鐘，譬如說，血液透析病人可以在洗腎結束時經由動-靜脈瘻管進行注射。

對於不是進行血液透析的病人，寧可使用皮下注射以避免刺破週邊靜脈。

對慢性腎衰竭病患，其治療的目標在血紅素值達到 10-12 g/dl，不可超出 12 g/dl 。如果血紅素在 4 週內升高至超過 2 g/dl (1.3 mmol/l)的程度，則應考慮將劑量降低。有高血壓或有心血管、大腦血管或週邊血管的疾病，每週的血紅素值之增加與其目標血紅素值，應依個別臨床狀況來作決定。患者應接受嚴密的監視，以確保使用最低劑量的容可曼可達到適當的控制貧血症狀。

容可曼的治療可分為兩個階段：

1. 調整階段

- *皮下注射(適用於所有劑型)*：
  初劑量是每週 3×20 IU/kg 體重。若血紅素值增加不理想(每星期低於 0.25 g/dl)，該劑量可以每四週為間隔，每週增加 3×20 IU/kg 體重。

每週之劑量也可分成每日投與。

- *靜脈注射(適用於凍晶及注射溶液用溶劑及針筒裝注射溶液)* ：

  初劑量是每週 3×40 IU/kg 體重。其劑量可在四週後增加到 80 IU/kg 體重，每週給三次。若需進一步增加劑量，可以以月為間隔，增加幅度為每週 3×20 IU/kg 體重。

前述兩種給藥途徑，最大劑量不應超過每週 720 IU/kg 體重。

2. 維持劑量階段

為了維持目標血紅素值大約在 10-12 g/dl 之間，劑量先降為先前使用量的一半。隨後，以一到二週為間隔，個別為病人調整劑量(維持劑量)。在皮下注射時，可一次注射一週的劑量或將一週的劑量分成三或七次注射。當患者能適應每週一次的注射用法後，可以改成每兩週注射一次，如此一來使用劑量可能要增加。

容可曼的治療往往是長期性的治療。雖然如此，本藥能隨時因需要而中斷治療。每週一次投藥方式的資料是根據 24 週治療期的臨床研究。

治療固態腫瘤患者的症狀性貧血：

本製劑經由皮下注射；可一次注射一週的劑量或將一週的劑量分成三至七次注射。建議初始劑量為每週 450 IU/kg 體重。

當血紅素的值≥ 10 g/dl (6.2 mmol/l)，不應開始使用容可曼治療。應調整容可曼的劑量，以使患者的血紅素可維持在最低不需輸血的狀況。

治療 4 週之後，如果血紅素值升高至少 1 g/dl (0.62 mmol/l)以上，則應繼續採用相同的劑量。如果血紅素值並未升高至少 1 g/dl (0.62 mmol/l)以上，或可考慮將劑量提高一倍。若在治療 8 週之後，如果血紅素值仍未升高至少 1 g/dl (0.62 mmol/l)以上，即表示患者可能無法產生療效反應，並應停止治療。

在化學治療療程結束之後，應停用本品。

最高劑量不可超過每週每公斤體重 900 IU。

一旦達到個別病患的治療目標之後，即應將劑量降低 25-50%，使血紅素維持於該目標值。必要時或可將劑量進一步降低，以確保血紅素值不至超過 12 g/dl。

如果血紅素在 4 週內升高至超過 2 g/dl (1.3 mmol/l)的程度，則應將劑量降低 25-50%。

治療多發性骨髓瘤、低度非何杰金氏淋巴瘤或慢性淋巴性白血病患者的症狀性貧血：

多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤或慢性淋巴性白血病患者都會出現紅血球生成素相對較為缺乏的現象。缺乏的定義為，相對於貧血的程度，血清紅血球生成素濃度呈現出不當偏低的現象：

在血紅素>9 至<10 g/dl (>5.58 至<6.21 mmol/l)的情況下，血清紅血球生成素濃度≤ 100 mU/ml

在血紅素>8 至≤ 9 g/dl (>4.96 至≤ 5.58 mmol/l)的情況下，血清紅血球生成素濃度≤ 180 mU/ml

在血紅素≤ 8 g/dl (≤ 4.96 mmol/l)的情況下，血清紅血球生成素濃度≤ 300 mU/ml

以上數值應於距離最後一次輸血及最後一週期細胞毒性化學治療至少 7 天之後進行檢測。

配製後的溶液應採皮下注射投予；可將每週劑量以每週注射一次的方式投予，亦可分成 3 至 7 次投予。
建議起始劑量為每週每公斤體重 450 IU。

應調整容可曼的劑量，以使患者的血紅素可維持在最低不需輸血的狀況。
治療 4 週之後，如果血紅素值升高至少 1 g/dl (0.62 mmol/l)以上，則應繼續採用相同的劑量。如果血紅素值並未升高至少 1 g/dl (0.62 mmol/l)以上，或可考慮將劑量提高至每週每公斤體重 900 IU，並分成 2 至 7 次投予。治療 8 週之後，如果血紅素值仍未升高至少 1 g/dl (0.62 mmol/l)以上，即表示患者可能無法產生療效反應，並應停止治療。

臨床研究顯示，與多發性骨髓瘤、非何杰金氏淋巴瘤或及固態腫瘤患者相比較，慢性淋巴性白血病患者對 epoetin beta 的療效反應會延遲 2 週左右。在化學治療療程結束之後，應停用本品。

最高劑量不可超過每週每公斤體重 900 IU。

一旦達到個別病患的治療目標之後，應將劑量降低 25 至 50%，以使血紅素維持在當時的濃度。如有必要，可將劑量進一步降低，以確保血紅素值不會超過 12 g/dl。

如果血紅素值在 4 週內的升高程度超過 2 g/dl (1.3 mmol/l)，也應將劑量降低 25 至 50%。

只有在紅血球生成素缺乏為貧血之最可能導因的情況下，才可再度使用本品治療。

2.2.1 特殊劑量指示

兒童及青少年:

針對兒童及青少年所進行之臨床研究的結果顯示，平均而言，患者越年輕，所須使用的容可曼劑量就越高。不過，由於無法預測個別病患的反應，因此仍應遵循建議的劑量療程(見 2.5.4 小兒使用)。

老年人:

目前並未進行過任何專門針對老年病患的研究。在容可曼的臨床試驗中曾收錄極高比例的老年病患，並未發現老年族群有特別劑量調整之必要。

2.3 禁忌

容可曼不可使用在以下病患：

- 已知對本品之活性成分或任一賦形劑過敏的患者
- 高血壓控制不良的患者

容可曼多劑量注射劑:

該溶劑含有苯甲醇做為防腐劑，因此不可用於嬰兒或 3 歲以下的幼童。

2.4 警語及注意事項

2.4.1 一般

對伴隨過量變形裂殖體(excess blasts in transformation)、癲癇、血小板增多症和慢性肝衰竭的頑固性貧血病人要小心使用容可曼。要排除葉酸與維他命 B_{12} 缺乏因素，因它們會降低容可曼之藥效。

為確保達到有效的紅血球生成作用，所有的患者在治療前與治療期間都應評估鐵質狀態，並可能必須依據治療指示進行鐵劑補充治療。

容可曼因含苯丙胺酸(phenylalanine)做為賦形劑，因此苯酮尿症患者須評估利弊後再使用。

*療效不彰:*造成患者對紅血球生成刺激素(ESAs)反應不足的最常見導因為鐵質缺乏與慢性發炎(如尿毒症或晚期轉移性癌症所引起者)。下列疾病可能也會減弱紅血球生成刺激素的治療效果：慢性失血、骨髓纖維變性、腎衰竭治療所引起的嚴重鋁質過量、葉酸或維他命 B_{12} 缺乏以及溶血。如果前述的疾病均已排除，但患者出現血紅素驟降的現象，並伴隨出現網狀細胞減少症及抗紅血球生成素抗體，則應考慮進行骨髓檢查，藉以診斷是否為單純紅血球再生不良(PRCA)。若診斷為單純紅血球再生不良，即應停止使用 epoetin beta 治療，且患者不可改用另一種紅血球生成刺激素。

在紅血球生成素治療中，包括容可曼，曾有因出現具紅血球生成素中和作用之抗體伴隨單純紅血球再生不良之通報。這些抗體可能會和所有的紅血球生成蛋白質發生交叉反應。因此，疑似或確定出現具紅血球生成素中和作用之抗體的患者不可改用容可曼(見 2.6 不良反應)。

對腫瘤生長的影響：

增加死亡及/或腫瘤惡化或復發的風險

紅血球生成刺激素會降低局部區域控制率/無惡化存活率及/或整體存活率(見表一)。這些發現來自於下列的研究：針對接受放射治療的晚期頭頸癌患者(癌症研究 5 及 6)，和接受化學治療的轉移性乳癌(癌症研究 1)或淋巴性惡性腫瘤患者(癌症研究 2)，及未進行化學治療或放射治療的非小細胞肺癌或各種惡性腫瘤的患者(癌症研究 7 及 8)。

表 1 存活率降低及/或局部區域控制率(locoregional control)降低的隨機對照試驗

研究/腫瘤(n)	血紅素目標值	所達到的血紅素值(中位數 Q1, Q3)	主要指標	含 ESA 之治療組中的不良結果
化學治療				

癌症研究 1 轉移性乳癌 (n=939)	12-14 g/dL	12.9 g/dL 12.2, 13.3 g/dL	12 個月整體存活率	12 個月存活率降低
癌症研究 2 淋巴性惡性腫瘤 (n=344)	13-15 g/dL (男) 13-14 g/dL (女)	11.0 g/dL 9.8, 12.1 g/dL	達到血紅素反應的病患比例	整體存活率降低
癌症研究 3 早期乳癌 (n=733)	12.5-13 g/dL	13.1 g/dL 12.5, 13.7 g/dL	無復發及整體存活率	3 年無復發及整體存活率降低
癌症研究 4 子宮頸癌 (n=114)	12-14 g/dL	12.7 g/dL 12.1, 13.3 g/dL	無惡化及整體存活率及 局部區域控制率(locoregional control)	3 年無惡化及整體存活率及局部區域控制率降低
單獨使用放射治療				
癌症研究 5 頭頸癌 (n=351)	≥ 15 g/dL (男) ≥ 14 g/dL (女)	無資料	無局部區域惡化存活率 (LRPFS, locoregional progression-free survival)	5 年無局部區域惡化存活率降低 整體存活率降低
癌症研究 6 頭頸癌 (n=522)	14-15.5 g/dL	無資料	局部區域疾病控制率(LRC, locoregional disease control)	局部區域疾病控制率降低
未進行任何化學治療或放射治療				
癌症研究 7 非小細胞肺癌 (n=70)	12-14 g/dL	無資料	生活品質	整體存活率降低
癌症研究 8 非骨髓性惡性腫瘤 (n=989)	12-13 g/dL	10.6 g/dL 9.4, 11.8 g/dL	RBC 輸注	整體存活率降低

整體存活率降低：

癌症研究 1("BEST"研究)。Epoetin alfa 組中的 4 個月死亡率明顯較高(8.7%比 3.4%)。在試驗主持人認定的最初 4 個月內死亡的導因中，最常見的是病情惡化；在 Epoetin alfa 組的 41 個死亡病例中有 28 例被歸因為疾病惡化，在安慰劑組的 16 個死亡病例中則有 13 例。根據試驗主持人的評估，在開始出現腫瘤惡化的時間方面，兩組間並無差異。Epoetin alfa 組中的 12 個月存活率明顯較低(70%比 76%，HR 1.37，95% CI：

1.07，1.75；p=0.012)。
癌症研究 2 是一項針對 344 位患有淋巴性惡性腫瘤且正在接受化學治療的貧血患者所進行的第 3 期、雙盲、隨機(Darbepoetin alfa 與安慰劑相比較)研究。經過 29 個月(中位數)的追蹤之後發現，隨機分配進入 Darbepoetin alfa 組之患者中的整體死亡率要明顯高於安慰劑組(HR 1.36，95% CI：1.02，1.82)。
癌症研究 7 是一項第 3 期、多中心、隨機(Epoetin alfa 比上安慰劑)、雙盲研究，這項研究係針對僅接受緩和性放射治療或未接受任何積極治療的晚期非小細胞肺癌患者以 Epoetin alfa 進行治療，使血紅素值達到並維持於 12 至 14 g/dL 之間。針對 300 位計劃收錄病患中的 70 位患者進行期中分析之後發現，在存活時間方面有明顯的差異，且較有利於這項試驗的安慰劑組患者(中位存活時間分別為 63 與 129 天；HR 1.84；p=0.04)。
癌症研究 8 是一項針對 989 位患有未治癒之惡性腫瘤且未接受亦未準備接受化學治療或放射治療的貧血患者所進行的第 3 期、雙盲、隨機(Darbepoetin alfa 比上安慰劑)、16 週研究。並無任何證據顯示接受 RBC 輸注的病患比例有具統計意義的降低。Darbepoetin alfa 組中的中位存活時間(8 個月)要比安慰劑組(10.8 個月)短；HR 1.30，95% CI：1.07，1.57。
無惡化存活率(progression-free survival)與整體存活率降低：
癌症研究 3 ("PREPARE"研究)是一項針對接受術前輔助性化學治療的 733 位女性乳癌患者，給予 darbepoetin alfa 以預防貧血所進行的隨機對照研究。在經過約三年(中位數)的追蹤觀察之後，darbepoetin alfa 組中的存活率(86% vs. 90%, HR 1.42, 95% CI: 0.93, 2.18)及無復發存活率(72% vs. 78%, HR 1.33, 95% CI: 0.99, 1.79)比對照組低。

癌症研究 4 (protocol GOG 191)是一項收錄 114 位(原本計畫收錄 460 位)患有子宮頸癌且接受化學治療及放射性治療中的患者所進行的隨機對照研究。患者隨機接受 Epoetin alfa 以維持血紅素在 12 至 14 g/dL 之間或於必要時進行紅血球輸注。此研究因接受 Epoetin alfa 治療的患者發生血栓栓塞事件的比例相對高於對照組(19% vs. 9%)而提早結束。Epoetin alfa 組的局部復發率和轉移性復發率均高於對照組(分別為 21%與 20%以及 12%與 7%)。Epoetin alfa 組的 3 年無惡化存活率比對照組低(59% vs. 62%, HR 1.06, 95% CI: 0.58, 1.91)。其 3 年整體存活率，Epoetin alfa 組亦比對照組低(61% vs. 71%, HR 1.28, 95% CI: 0.68, 2.42)。

癌症研究 5 ("ENHANCE"研究)是一項針對 351 位頭頸癌患者投予 Epoetin beta 或安慰劑的隨機對照研究，女性和男性患者的血紅素目標值分別為 14 與 15 g/dL。接受 Epoetin beta 治療之患者中的無局部區域惡化存活時間明顯較短(HR 1.62，95% CI：1.22，2.14；p=0.0008)，Epoetin beta 組的中位數為 406 天，安慰劑組則為 745 天。接受 Epoetin beta 治療之患者中的整體存活時間也明顯較短(HR 1.39，95% CI：1.05，

1.84；p=0.02)。

局部區域控制率降低：

癌症研究 6 (DAHANCA 10)乃是將 522 位正在接受放射治療的原發性頭頸鱗狀細胞癌患者隨機分組後，分別以 Darbepoetin alfa 加放射療法的方式或單獨使用放射療法進行治療。針對其中 484 位患者進行期中分析的結果顯示，接受 Darbepoetin alfa 治療之患者中的 5 年局部區域控制率明顯較短(RR 1.44，95% CI：1.06，1.96；p=0.02)。接受 Darbepoetin alfa 治療之患者中的整體存活時間也較短(RR 1.28，95% CI：0.98，1.68；p=0.08)。

Epoetins 是一種主要作用為刺激紅血球生成的生長因子。紅血球生成素接受體可能會出現於多種不同腫瘤細胞的表面。和所有的生長因子一樣，epoetins 也可能會刺激任何類型之惡性腫瘤的生長。

一項針對頭頸癌患者投予 epoetin beta 的對照性臨床研究顯示，接受 epoetin beta 治療之患者其無局部區域惡化存活時間較短。另一項針對乳癌之臨床研究，其研究設計目的為驗證 epoetin beta 相較於未治療的對照組，對整體存活時間產生正面影響，且其整體存活時間或腫瘤惡化程度方面皆顯示不具任何統計意義。此外，針對使用 epoetin beta 治療癌症患者之貧血症狀的隨機、對照性臨床研究(含 12 項研究，2301 位病患；包括上述兩項研究)所進行的統合分析資料顯示，在存活時間或腫瘤惡化程度方面皆顯示負面影響，然此負面影響未達統計意義(見 3.1.2 臨床/療效研究)。

慢性腎衰竭患者及正在接受化學治療的癌症患者，可能會發生血壓上升(高血壓)或既有之高血壓更加惡化的現象，尤其在血紅素快速升高的情況下。血壓上升的現象可使用抗高血壓藥物治療。如果血壓上升的現象無法因藥物治療而獲得控制，則建議暫時停止使用容可曼治療。建議定期監測血壓，特別是在剛開始治療時，腎因性貧血患者在兩次洗腎之間也應監測血壓。此外，血壓正常或偏低的慢性腎衰竭患者也可能會發生高血壓危象伴隨似腦病變的症狀，此時必須立即就醫與密集的醫療照護。患者如果突發刺痛性的偏頭痛樣頭痛，應特別注意，因為這可能是一個警訊。

因為腎衰竭治療導致的嚴重鋁質過量可能使容可曼藥效降低。

慢性腎衰竭患者在使用容可曼治療的過程中，由於血紅素會升高，因此，血液透析期間所使用的肝素（heparin）劑量也經常必須提高。如果肝素化（heparinisation）的程度不適當，可能會發生透析系統阻塞的現象。對有發生分流血栓之風險的慢性腎衰竭患者，應考慮及早進行分流修正，並採取血栓預防療法，如投予水楊酸。

在使用容可曼治療期間，慢性腎衰竭患者可能會出現血小板計數於正常範圍內隨劑量而中度升高的現象，特別是在靜脈注射投藥之後。這種現象在持續治療的過程中會逐漸消退。建議於最初 8 週的治療期間定期監測血小板計數。

2.4.2 藥物濫用及依賴性

非貧血者誤用時，可能會導致血紅素過高。這也可能伴隨著威脅生命的心血管系統併發症。

目前並無使用 epoetin beta 出現依賴性之通報。

2.4.3 駕駛及機器操作能力

目前尚未進行過探討本品對駕駛能力和機械操作能力之影響的研究。不過，根據容可曼的作用機轉及已知的安全性概況，咸信應無任何影響。

2.4.4 實驗室檢驗

所有的患者均應定期監測血小板計數和血容比/血紅素值。(見 2.4.1 一般，警語及注意事項)。

在患有慢性腎衰竭患者中，曾有通報接受容可曼治療時出現鉀離子升高的報告，然而因果關係尚未建立。如果發現到血清中鉀量的上升，應考慮中斷容可曼的投予，直到鉀濃度恢復正常。

2.4.5 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

目前並未進行任何針對交互作用之臨床研究。

依目前的臨床經驗看來，並未發現任何證據顯示可能有與容可曼產生交互作用的藥物。(進一步資料請見 3.3 臨床前安全性)。

2.5 特殊族群之使用

2.5.1 懷孕

動物研究並未顯示本品會對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後發育造成直接或間接的傷害(3.3 臨床前安全性)。

就 epoetin beta 而言，在懷孕期間接觸到容可曼有關的所有安全性資料，都是源自上市後的使用經驗。在一項針對現有之上市後資料所進行的探討中，並未發現任何證據顯示懷孕、胚胎/胎兒發育或出生後發育方面的傷害作用和使用容可曼治療之間有因果上的關聯性。不過，由於缺乏臨床研究的資料，對懷孕婦女處方本品時仍應謹慎從事。

2.5.2 陣痛及分娩

動物研究並未顯示本品會對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後發育造成直接或間接的傷害(3.3 臨床前安全性)。

就 epoetin beta 而言，在陣痛及分娩期間接觸到本產品有關的所有安全性資料都是源自上市後的使用經驗。未曾發現任何證據顯示本品會造成陣痛及分娩方面的傷害作用。不過，由於缺乏臨床研究的資料，對於面臨陣痛的孕婦，處方本品時仍應謹慎從事。

2.5.3 授乳母親

在人類授乳期間使用本品目前僅有有限的經驗。內源性紅血球生成素會分泌進入人類的乳汁，並且很容易為新生兒的胃腸道所吸收。應衡量餵哺母乳對兒童的效益以及使用 epoetin beta 治療對婦女的效益，再做出是否要繼續或停止餵哺母乳，或是否要繼續或停止使用 epoetin beta 治療之決定。

2.5.4 小兒使用

研究人員曾針對因慢性腎衰竭而發生貧血的兒童與青少年，以及因早產而須預防貧血的新生兒進行查驗登記用臨床試驗。

在使用於慢性腎衰竭所引起的貧血時，容可曼不可用於嬰兒(即 2 歲以下的幼兒)(見 2.2.1 特殊劑量指示，2.4.1 一般，警語及注意事項)。

在使用於接受化學治療之癌症患者所引起的貧血時，容可曼並不使用於小兒族群。

2.5.5 老年人使用

見 2.2.1 特殊劑量使用。

2.5.6 肝功能受損

目前並無任何專門針對肝功能不全患者所進行的臨床試驗。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

依據涵蓋 1,725 名患者之臨床試驗的結果，在使用容可曼治療的患者中，約有 8%被認定為發生不良藥物反應。

<u>因慢性腎衰竭引起的貧血病患</u>

最常發生的藥物不良反應(常見 1-10%)，特別是在容可曼的起始治療期間，為血壓上升事件，包括高血壓、高血壓危象伴隨或不伴隨似腦病變(encephalopathy-like symptoms)的症狀(如頭痛、混亂、感覺運動的不協調－例如像是說話障礙或是步伐不穩到強直性的癲癇)。這些血壓上升的現象也可能會發生於血壓正常的患者，或是使既有的高血壓更加惡化(見 2.4.1 一般，警語及注意事項)。

可能會發生分流血栓，尤其當病患患有低血壓傾向或曾有動-靜脈瘻管的併發症(如狹窄、血管瘤)(見 2.4.1 一般－警語與注意事項)。多數的病例，血清儲鐵蛋白值(serum ferritin values)會隨血紅素值增加而降低。除此之外，某些病例可能有暫時性的血鉀和血磷酸鹽增加的情況。

臨床試驗中的不良藥物反應發生率如下表所示。此表也顯示接受容可曼治療的患者與對照組患者在不良事件發生頻率方面的差異。

系統器官分類	**不良藥物反應**	**發生率**
血管疾患	高血壓	常見(>1%，<10%)
血管疾患	高血壓危象	不常見(>0.1%，<1%)
神經系統疾患	頭痛	常見(>1%，<10%)
血液淋巴系統疾患	分流血栓	罕見(>0.01%，<0.1%)
血液淋巴系統疾患	血小板增多症	極罕見(<0.01%)

<u>接受化學治療並有症狀性貧血的癌症患者</u>

高血壓事件為常見(1-10%)的不良藥物反應，特別是在起始治療期間。

在某些病例中，血清鐵參數值會下降。

臨床研究顯示，在接受容可曼治療的癌症病患與未接受容可曼治療的患者或安慰劑組相較下，有較高的血栓栓塞事件發生率。在使用容可曼治療的患者中，其發生率為 7 %，在對照組中則為 4% (兩者皆屬“常見”)；和對照組相比較，這種現象並不會升高血栓栓塞相關的死亡率。

臨床試驗中的不良藥物反應發生率如下表所示。此表也顯示接受容可曼治療的患者與對照組患者在不良事件發生頻率方面的差異。

系統器官分類	**不良藥物反應**	**發生率**
血管疾患	高血壓	常見(>1%，<10%)
血液淋巴系統疾患	血栓栓塞事件	常見(>1%，<10%)
神經系統疾患	頭痛	常見(>1%，<10%)

<u>所有適應症</u>

罕見(≥ 1/10,000 to ≤ 1/1,000)：皮膚反應，如皮疹、搔癢、蕁麻疹或注射部位反應等

皮膚反應可能發生。在極罕見案例(≤ 1/10,000)中，曾有對 epoetin beta 發生類過敏反應的通報。然而在對照性的臨床研究中，未發現有過敏反應發生率增加的現象。

在極罕見案例(≤ 1/10,000)中有報告指出，特別是在剛接受治療的患者，有類似流行性感冒症狀發生如：發燒、寒慄、頭痛、手腳酸痛、身體不適和/或骨頭酸痛等。這些輕度至中度的反應在接受治療後數小時或數天後將可獲得緩解。

2.6.1.1 實驗檢驗值異常

見 2.4.1 一般，警語及注意事項及 2.4.4 實驗室檢驗。

2.6.2 上市後經驗

曾有在使用容可曼治療期間，因出現具紅血球生成素中和作用之抗體而發生單純紅血球再生不良(PRCA)的個案報告(見 2.4 警語及注意事項)。

除了紅血球生成素抗體所引起的單純紅血球再生不良(PRCA)之外，在上市後使用期間所收集到的安全性資訊，顯示出這些族群中的先前預期不良事件概況以及 epoetin beta 的藥物不良反應概況 (見 2.4.1 一般，警語及注意事項，2.5 特殊族群的使用，2.6 不良反應)。

2.6.2.1 實驗檢驗值異常

在上市後使用期間所接獲的實驗室檢驗值異常通報，係顯示出臨床試驗中所得的經驗(見 2.4.1 一般，警語及注意事項，2.6.1 臨床試驗)。

2.7 過量

容可曼的治療範圍極廣，但開始使用容可曼治療時，仍須注意個別病患的治療反應。使用過量可能會引發藥效作用擴大的表現，如紅血球生成過量，這可能會伴隨發生具生命威脅性的心血管系統併發症。如果血紅素值過高，則應暫時停用容可曼(見 2.2 用法用量)。如果臨床狀況顯示有必要，或可進行靜脈穿刺放血。

3. 藥理特性及療效

Epoetin beta 的生物效用已經由靜脈注射及皮下注射在不同動物(正常及患有尿毒症的老鼠、真性紅血球增多症的老鼠和狗)的*體內*獲得證實。在使用 epoetin beta 後，紅血球的數目、血紅素值和網狀細胞的數量會增加，而且鐵 ^{59} 的納入速率也會增加。

在*體外*用 epoetin beta 培養後也發現紅色核狀的脾臟細胞(老鼠之脾臟細胞培養)的氫 ^{3}-胸腺嘧啶納入速率會增多。

人類骨髓細胞培養研究顯示，epoetin beta 能特別刺激紅血球生成卻不會影響白血球的生成。尚未發現任何 epoetin beta 對骨髓細胞或人類皮膚細胞的細胞毒性。

投與單一劑量的 epoetin beta 後，不會影響到老鼠的行為或局部運動活性，以及狗的

循環或呼吸功能。

3.1 藥效學特性

Epoetin beta 與貧血患者尿液中分離出的紅血球生成素有相同的氨基酸和碳水化合物組成。

紅血球生成素是一種醣蛋白，可以刺激其前驅物生成紅血球。它可作為有絲分裂刺激因子以及分化賀爾蒙。

3.1.1 作用機轉

紅血球生成素是一種醣蛋白，為刺激紅血球生成前驅物生成紅血球的生長因子。它可作為有絲分裂刺激因子以及分化賀爾蒙。

3.1.2 臨床/療效研究

本節將說明最近完成的針對腎因性貧血患者或正在接受化學治療/放射治療的癌症患者使用 epoetin beta 之隨機、對照性研究。

因慢性腎衰竭而產生貧血的患者

研究人員曾針對 605 位併有輕至中度貧血(血紅素值：11-12.5 g/dl)的透析前患者進行一項使用 epoetin beta 的開放性、隨機研究(CREATE 研究)。主要的研究目的為探討高血紅素值調整治療(13–15 g/dl)和標準貧血治療(血紅素目標值為 10.5–11.5 g/dl)相比較是否可降低心血管(CV)罹病率。其結果並未發現高血紅素值調整治療和標準貧血治療相比較有任何的優勢。相反的，標準治療組中發生第一次心血管事件數較少(分別為 47 例和 58 例，HR 為 0.78，p=0.20)。進入研究的患者到開始接受透析治療的時間方面有較有利於標準貧血調整治療組的差異(分別為 111 例與 127 例，其中位時間分別為 41 個月與 36 個月，對數等級檢定的 p 值=0.034)，但在中位肌酸酐清除率的隨時間變化方面，在兩個治療組間並無任何差異。經過 1 年之後，高目標血紅素值組在生活品質方面(以 SF-36 健康調查問卷進行評估)有明顯的改善(p=0.003)。

在另一項針對 172 位早期糖尿病腎病變患者所進行的開放性、隨機研究中(ACORD 研究)，研究人員曾針對高血紅素值調整治療(血紅素值目標值為 13-15 g/dl)與標準血紅素值調整治療(血紅素目標值為 10.5-11.5 g/dl)，對心臟組織及心臟功能的影響進行探討。

研究結束時，在主要評估參數方面，亦即依基礎值調整後的左心室質量指數，兩組間並無任何明顯差異(p=0.88)。在肌酸酐清除率估算值相對於基礎值的變化、血清肌酸酐倍增的時間、或快速惡化(rapid progressors)分析等方面，兩個治療組間皆無任何具統計意義的差異。在生活品質評估的整體健康分數方面(利用 SF-36 健康調查問卷進行評估)，高血紅素目標值組有明顯的改善(p=0.04)。

正在接受化學治療並有症狀性貧血的癌症患者

在一項針對 351 位頭頸癌患者使用 epoetin beta 治療的安慰劑對照研究中(ENHANCE),，研究人員利用研究藥物使女性患者的血紅素值維持於 14 g/dl，並使男性患者的血紅素值維持於 15 g/dl。接受 epoetin beta 治療之患者中的無局部惡化存活時間明顯較短(HR=1.62，p=0.0008)。但這項研究的結果及解讀因各治療組間的不平衡現象而未獲得確立，特別是腫瘤局部化、抽煙狀態以及研究對象之異質性等方面的不平衡。

一項涵蓋 463 位使用 epoetin beta，正在接受化學治療的轉移性乳癌患者，其設計目的為驗證存活率可獲得明顯改善的對照性、開放、隨機研究(BRAVE 臨床試驗)顯示，在整體存活率(p=0.52)或腫瘤開始出現惡化現象的時間(p=0.45)方面，對照組與 epoetin beta 組間皆無任何具統計意義的差異。在對照組中，須接受輸血及發生嚴重貧血事件的患者(64/232；27.6%）要比 epoetin beta 組(40/231；17.3%)為多(p=0.009)，這也反映了 epoetin beta 在有效提高血紅素從而避免輸血方面的治療效果。

在研究期間，epoetin beta 組發生血栓栓塞事件(TEEs)的病患比例要比對照組高(分別為 13%與 6%)，且 epoetin beta 治療組開始發生 TEE 的時間也要比對照組早(p=0.008)。不過，在發生嚴重 TEE (對照組為 3%，epoetin beta 組為 4%)或因發生 TEE 而死亡(各組皆為 2%)的病患比例方面，兩組大致相當。

在一項針對 74 位正在接受放射化學治療之子宮頸癌患者所進行的使用 epoetin beta 的對照性、開放、隨機研究中(MARCH 臨床試驗)，並未發現血紅素升高與治療失敗率(對放射化學治療的反應)降低之間存有關聯性。因此，研究人員便決定不繼續進行這項研究的第二階段。

研究人員曾針對所有使用 epoetin beta 治療貧血癌症患者的對照性臨床研究(12 項研究，共涵蓋 2301 位患者)進行統合分析。這項最新統合分析的結果印證了 epoetin beta 在提高血紅素值及降低輸血風險方面的已知療效。

就包含 Hb 基礎值高達 13 g/dl 之患者在內的整體病患群而言，epoetin beta 組中的死亡風險，和對照組相比較，並未出現具統計意義的升高現象(HR：1.13，95% CI 為 0.87 至 1.46，p=0.34)。就基礎血紅素值≤11 g/dl 的患者而言，整體存活率的 HR 為 1.09 (95 % CI 為 0.80 至 1.47，p=0.58)。在整體病患群中，開始出現疾病惡化現象之時間方面的 HR 為 0.85 (95% CI 為 0.72 至 1.01，p=0.07)。當將分析的對象侷限於基礎血紅素值≤11 g/dl 的患者時，HR 為 0.80 (95% CI 為 0.65 至 0.99，p=0.04)。

這項統合分析也顯示，血栓栓塞事件(TEE)的發生率有升高的現象(見 2.6.1 臨床試驗-不良反應)，epoetin beta 組中的 TEE 發生率為 7%，對照組則為 4%。

3.2 藥物動力學特性

健康志願者及尿毒症患者的藥物動力學研究顯示，靜脈注射 epoetin beta 的半衰期為

4-12 小時，分佈體積是血漿體積的 1-2 倍。在有尿毒症的老鼠和正常老鼠的動物實驗中也發現有相似的結果。

3.2.1 吸收

經皮下注射 epoetin beta 到尿毒症病患後發現，延長性的吸收作用會導致血清濃度高原，平均在 12-28 小時後達到最大濃度。

經皮下注射 epoetin beta 之生體可用率為靜脈注射的 23-42%。

3.2.2 分佈

針對健康志願者與尿毒症患者所進行的藥物動力學研究顯示，其分佈體積相當於血漿容積的一至兩倍。

3.2.3 排除

針對健康志願者與尿毒症患者所進行的藥物動力學研究顯示，經靜脈注射投予之 epoetin beta 的半衰期為 4 至 12 小時之間。

對尿毒症患者皮下注射 epoetin beta 之最終半衰期要比靜脈注射時長，平均為 13-28 小時。

3.2.4 特殊族群的藥物動力學

目前並未正式進行過探討肝功能受損對 epoetin beta 之藥物動力學的影響之研究。

3.3 臨床前安全性

3.3.1 致癌性

在一項針對小鼠使用同源紅血球生成素的致癌性研究中，並未發現任何的組織增生現象或腫瘤生成作用。

3.3.2 其它

在探討安全性藥理學、重複投藥毒性、基因毒性及生殖毒性之傳統研究中所獲得的臨床前資料顯示，本品並不會對人體造成任何特殊傷害。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

維持溫度在 2 到 8°C。(存放在冰箱)
將小瓶/針筒裝容器保存在外盒中以避光。

凍晶及注射溶液用溶劑：

為便利病患可外出使用，病患可將未配製之產品移出冰箱，於單一時間內在室溫下(不超過 25°C)存放最多五天的時間。

配製後的溶液離開冰箱的時間應限於準備注射所需的時間。

配製後之溶液其使用中的物化安定性，在 2°C-8°C 的溫度下已經證實可維持 1 個月。從微生物學的觀點來看，一旦開封之後，配製後的溶液在 2°C-8°C 的溫度下最多可貯存 1 個月。其它的使用中儲存時間與環境乃是使用者的責任。

針筒裝注射液：

為便利病患可外出使用，病患可將本藥移出冰箱，於單一時間內在室溫下(不超過 25°C)存放最多三天的時間。

4.2 使用、操作及處置之特殊指示

凍晶及注射溶液用溶劑：

不相容性

除了下文所提及的溶劑(包裝內附之溶劑安瓿的內容物)之外，本品不可以其它藥物進行稀釋或混合使用。

使用、操作及處置指示

容可曼多劑量注射劑在小瓶中有注射溶液用粉末。該粉末必須依以下指示使用隨附的安瓿中溶劑予以溶解，並丟棄已使用的器械。只有澄清或略呈乳白、無色以及沒有目視可見微粒的溶液才可用於注射。不得使用玻璃材質，只可使用塑膠材質來注射。

這種多劑量製劑不同於單一劑量，它在溶解後可以在一個月內抽取使用。利用無菌操作技術(如使用拋棄式滅菌注射針筒及針頭，來給予每一劑量)且嚴格地遵守下列使用說明，即可避免污染內容物。抽取每一劑量前以酒精消毒橡皮塞，以避免針頭重複插入，而污染內容物。

配製容可曼多劑量溶液

1. 從包裝中取出裝有冷凍乾燥粉末的瓶子，在標籤上寫上配製及保存期限(保存期限是配製後的一個月內)。
2. 將小瓶的塑膠蓋移去。
3. 以酒精消毒橡皮塞。
4. 將配製及抽取裝置從袋中取出(讓無菌空氣進行交換) ，並且將針頭上的保護套除去。
5. 將裝置接到小瓶上直到扣鎖到達定位。
6. 將綠色針頭接到包裝中的針筒上，將針頭的保護套除去。
7. 將安瓿的藍點朝上並握住切開點。搖動或敲敲安瓿讓上段的液體流回本體。將安瓿遠離身體，握住安瓿上段並折斷。將所有溶劑抽入針筒中。將裝置的保護套除去並以酒精消毒橡皮塞。
8. 將針頭刺穿橡皮塞並深入約 1 公分，慢慢將溶劑注入瓶中。將針筒(連同針頭一起)取出。
9. 均勻地搖動小瓶直到乾粉溶解為止。不要振搖。檢查溶液是否澄清、無色且沒有

任何顆粒。並蓋上保護套。

10. 在配製前後，容可曼必須貯放在攝氏 2-8 度的冰箱中。

單一注射液的配製

1. 抽取每一劑量前，將裝置上的保護套移去並以酒精消毒橡皮塞。
2. 將 26G 針頭牢固地裝在單次使用注射針筒(最大 1 毫升)上。
3. 將針頭套移去並以針頭刺穿裝置的橡皮塞。將容可曼溶液抽入針筒內，將針筒內的空氣排到小瓶中，以將針筒內的容可曼溶液調整到所需的注射量。將針筒連同針頭一起取出。
4. 換上針頭並確保新針頭已經接穩(新針頭必須是正常注射用的尺寸)。
5. 將針頭套移去，將針筒垂直握住並輕輕地將推桿向上壓，以排除掉針筒內的空氣，一直到針頭出現一滴液體為止。

進行皮下注射時，利用酒精棉片清潔注射處。用拇指與食指捏起皮膚。握住靠近針頭處的針筒並以快速、確實的動作將針頭插入皮膚內並注射入容可曼溶液。快速地拔出針頭，並利用乾燥及無菌的棉片壓住注射處。

任何未使用的產品或廢棄物都應依照當地的規定處置。

針筒裝注射液：

不相容性

在沒有相容性研究的情況下，本品不可與其它藥物混合使用。

使用、操作及處置指示

請您先洗手!

1. 自盒中取出一支針筒，檢查溶液是否澄清無色，且幾無肉眼可見的微粒物質。移除針筒上的保護套。
2. 自盒中取出一支針頭，將它固定在針筒上，然後移除針頭上的保護套。
3. 垂直握住針筒，將推桿輕輕向上壓，藉此排除針筒及針頭內的空氣。持續推壓推桿，直到針筒內的容可曼含量和處方相符為止。
4. 利用酒精棉片清潔注射部位的皮膚。以拇指和食指捏起皮膚，使皮膚形成一處隆起。握住靠近針頭端的針筒，並以快速而穩定的動作將針頭插入捏起的皮膚內。注入容可曼溶液。快速拔出針頭，並以一片乾燥的無菌棉片壓住注射部位。

本品僅供單次使用。任何未使用的產品或廢棄物都應依照當地的規定處置。

4.3 包裝

含注射溶液的針筒裝：

容可曼 1000 國際單位，2000 國際單位，5000 國際單位，10000 國際單位，30000 國際單位。

容可曼多劑量小瓶：

一小瓶乾粉和一安瓿裝溶劑，以及一個配製抽取裝置。1 個 21G 2 針頭，1 個可丟棄式配置針筒(10 毫升)。

請將本藥放置於孩童無法取得之處。

容可曼®針筒裝注射劑 1000 國際單位	衛署菌疫輸字第 000648 號
容可曼®針筒裝注射劑 2000 國際單位	衛署菌疫輸字第 000646 號
容可曼®針筒裝注射劑 5000 國際單位	衛署菌疫輸字第 000645 號
容可曼®針筒裝注射劑 10000 國際單位	衛署菌疫輸字第 000647 號
容可曼®針筒裝注射劑 30000 國際單位	衛署菌疫輸字第 000800 號
容可曼多劑量注射劑 50000 國際單位	衛署菌疫輸字第 000709 號

2007 年 10 月

11.08-REC-3A01

製造廠：

Made for

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

by Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany

廠址：

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

藥商： 羅氏大藥廠股份有限公司

地址： 台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電話： (02) 27153111

“容可曼”與“Recormon”註冊商標係由赫夫門羅氏藥廠授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。