

40000 IU 每週給藥一次 (n=17)	861 (445.1)	3.8 (4.27)	15.0
------------------------------	-------------	------------	------

資料來自於EPO-PH-373研究

依據AUC的比較，40000 IU/mL每週給藥一次與150 IU/kg每週給藥三次相比，前者之Epoetin alfa相對生體可用率為後者的239%。注射120 IU/kg之後，Epoetin alfa的皮下注射生體可用率遠低於靜脈注射者約為20%。

曾研究接受周期性化學治療的貧血症病人使用不含人類血清蛋白之Epoetin alfa 150 IU/kg每週給藥三次及40000 IU/mL每週給藥一次的藥物動力學。一般而言，貧血症病人的藥物動力學參數有高度的變異性。通常第一週(當貧血症病人正接受化學治療的)Epoetin alfa首次藥物動力學與第三週或第四週(當貧血症病人此時未接受化學治療的)第二次藥物動力學相比，有較高的C_{max}、半衰期增加及較低的清除率。

	C _{max} ^a (mIU/mL)	C _{min} ^b (mIU/mL)	t _{max} ^c (h)	t _{1/2} ^d (h)	CL/F (mL/h/kg)
第一週 當受試者接受化學治療					
150 IU/kg 每週給藥三次 (n=16) ^e	642 (402.7)	207 (201.4)	14.98 (8.8)	28.3 (19.2)	12.1 (11.2)
40000 IU 每週給藥一次 (n=19) ^f	1289 (431.0)	148 (144.2)	14.8 (28.3)	78.2 (45.8)	5.6 (1.8)
第三週或第四週 當受試者未接受化學治療					
150 IU/kg 每週給藥三次 (n=9) ^g	357 (246.2)	---	20.67 (20.1)	30.0 (10.0)	17.2 (7.8)
40000 IU 每週給藥一次 (n=11)	941 (372.7)	---	24.54 (10.8)	46.7 (22.3)	12.7 (7.5)

資料來自於EPO-P01-108研究

^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前血漿濃度來估算C_{min}

12.【臨床試驗資料】

慢性腎衰竭

在臨床試驗中已研究Epoetin alfa用於貧血之慢性腎衰竭成人病人，包括透析與未進行透析的病人，以治療貧血和維持血比容濃度範圍於30-36%內。

臨床試驗中在起始劑量為每週三次50-150 IU/kg時，臨床上前約95%病人的反應為血比容顯著地增加。在治療兩個月後，實際上所有病人皆不依賴輸液。一旦血比容濃度範圍達到目標值，維持劑量可依每位病人作個體化調整。

在透析病人進行的三個最大的臨床試驗中，維持劑量中位數必須為約75 IU/kg給予每週三次以維持血比容在30-36%之間。

一個在慢性腎衰竭的血液透析病人的雙盲、安慰劑控制、多中心、生活品質研究中，在治療六個月後，當測量疲勞、身體症狀、人際關係和憂鬱(梅蘭疾病問卷)時，顯示Epoetin alfa治療的病人與安慰劑組相比在臨床上和統計上具顯著的改善。接受Epoetin alfa治療組病人也參加一個開放標籤的延伸研究，證實在那外的12個月可維持其生活品質的改善。

腎功能不全但尚未進行透析的成人病人

在Epoetin alfa治療的慢性腎衰竭但尚未透析的病人進行的臨床試驗中，平均的治療期間將近為五個月。這些病人接受Epoetin alfa治療的反應和在透析病人所發現的結果類似。無論是由靜脈注射或皮下注射給予Epoetin alfa時，慢性腎衰竭但未透析的病人顯示劑量依賴性以及維持血比容增加。發現兩種Epoetin alfa給藥途徑有類似的血比容增加率。此外，Epoetin alfa劑量每週一次75-150 IU/kg已顯示能維持血比容36-38%長達六個月。

一個Epoetin alfa延長間隔維持劑量(每週一次、每2週一次和每4週一次)的研究中，有些較長給藥間隔的病人未能維持適當的血紅素值並達到計畫書定義的血紅素退出標準(每週一次：0%，每2週一次：3.7%，和每4週一次：3.3%)。

一個隨機、具前瞻性的試驗(CHO)評估1432位貧血且未進行透析的慢性腎衰竭病人。這些病人被指定使用Epoetin alfa治療，其維持血紅素目標值為13.5 g/dL (高於建議的血紅素目標值)或11.3 g/dL。主要的心血管事件(含死亡、心肌梗塞、中風或因急性心衰竭而住院)在較高的血紅素組別為715位病人中有125 (18%)位發生，相較於較低血紅素組別為717位病人中有97 (14%)位發生(整體危險比[HR] 1.3，95% CI：1.0，1.7，p=0.03)。

化學治療引起的貧血

請參見表1。

在與淋巴瘤實質固態瘤的貧血成人病人，和接受不同化學治療療程的病人(包括含鉀類和非含鉀類的療程)中已研究過Epoetin alfa。在這些試驗中，給予貧血症病人Epoetin alfa每週三次(tw)以及每週一次治療第一個月後，已顯示會增加血紅素和減少輸液需求。有些試驗中，所有接受Epoetin alfa的病人發現有維持的效果時，雙盲試驗結束後會接受進入開放標籤研究。
可用的資料顯示Epoetin alfa治療所反應的造血效果在非骨髓性造血實質固態瘤病人，以及骨髓或骨髓外髓樣浸潤腫瘤的病人中相似。藉由Epoetin alfa和安慰劑治療病人類似的白血球時間由線下面積，以及Epoetin alfa和安慰劑治療組具類似的病人比例(其絕對白血球數低於1000和500 cells/mcL)，以證實化學治療試驗中Epoetin alfa和安慰劑組的化學治療強度相似。

在一項執行於2098位貧血且接受第一線或第二線化學治療的轉移性乳癌女性病人的隨機、非盲性、多中心的臨床試驗中，該試驗以非劣性的設計以排除Epoetin alfa加上標準治療(SOC)相較單獨SOC非增加的腫瘤惡化或死亡風險(15%)。各組個別研究者疾病惡化評估的無惡化存活率(Progression free survival - PFS)的中位數為7.4個月(HR 1.09，95% CI：0.99，1.20)，表示試驗結果未符合試驗目的。另經由獨立的審議委員會(Independent Review Committee)所作各組疾病惡化評估PFS的中位數為7.6個月(HR 1.03，95%CI：0.92，1.15)。在臨床試驗截止時，有1337人已通報死亡。Epoetin alfa加上SOC組的整體存活率中位數為17.2個月，而單獨SOC組為17.4個月(HR 1.06，95% CI：0.95，1.18)。在Epoetin alfa+SOC組明顯地僅有少數病人接受輸血RBC (5.8% vs. 11.4%)。但是，Epoetin alfa+SOC組亦明顯的有較多病人出現血管性事件(TVEs)(2.8% vs. 1.4%)。在最終分析時，1653人通報為死亡。Epoetin alfa加上SOC組的整體存活率中位數為17.8個月，而單獨SOC組為18.0個月(HR 1.07，95% CI：0.97，1.18)。根據研究者判定的疾病進展(progressive disease，PD)，epoetin alfa加上SOC組的惡化時間(time to progression，TTP)中位數為7.5個月，而SOC組為7.5個月(HR 1.099，95% CI：0.998，1.210)。根據獨立審議委員會(IR)判定的PD，epoetin alfa加上SOC組的惡化時間(TTP)中位數為8.0個月，而SOC組為8.3個月(HR 1.033，95% CI：0.924，1.156)。

自體預備程序(Autologous predonation program)

一個在204位受試者進行的雙盲、安慰劑控制研究，以及一個在55位受試者進行的單盲安慰劑控制研究中，評估Epoetin alfa對計畫進行大骨幹手術的低血比容病人(≤ 39%並且因缺乏鐵質而無需在性血)促進自體血回輸的結果。

在雙盲研究中，受試者以Epoetin alfa 600 IU/kg或安慰劑靜脈注射治療。每天一次，每天至4天給予超過3週(總共6 個劑量)。一般而言，以Epoetin alfa治療的受試者明顯比安慰劑治療的受試者能夠儲存更多單位的血液(Epoetin alfa =4.5單位；安慰劑=3.0 單位)。

在一個受試者、外科醫師和麻醉師為盲性的研究中，受試者以Epoetin alfa 300 IU/kg 或 600 IU/kg 或安慰劑靜脈注射治療，每天一次，每3至 4天給予超過3週(總共6 個劑量)。以Epoetin alfa治療的受試者也明顯比安慰劑治療的受試者能夠儲存更多單位的血液(Epoetin alfa 300 IU/kg = 4.4 單位；Epoetin alfa 600 IU/kg = 4.7 單位；安慰劑 =2.9 單位)。

Epoetin alfa治療比未接受Epoetin alfa能減少50%接觸異體輸血的風險。

重大非急需骨科手術(Major elective orthopedic surgery)

一個安慰劑控制、雙盲臨床試驗，在計劃進行重大非急需骨科關節或膝關節手術的非缺乏鐵質成人受試者中，評估Epoetin alfa 300 IU/kg 或100 IU/kg對接觸異體輸血的影響。在手術前10天、手術當天和手術後四天以皮下注射給予Epoetin alfa。根據受試者的基礎血紅素值(≤ 10 g/dL、> 10 至 ≤ 13 g/dL和> 13 g/dL)進行分層。

在治療前血紅素為> 10 至 ≤ 13 g/dL的受試者，Epoetin alfa 300 IU/kg可顯著降低異體輸血的風險。16%接受Epoetin alfa 300 IU/kg，23%接受Epoetin alfa 100 IU/kg，和45% 接受安慰劑治療的受試者需要輸液。

一個開放標籤、平行組別試驗，在計劃進行重大非急需骨科關節或膝關節手術、治療前血紅素為≥ 10至≤ 13 g/dL的非缺乏鐵質成人受試者中，比較手術前10天、手術當天和手術後四天、以皮下注射每天給予Epoetin alfa 300 IU/kg，和手術前三週每週一次及手術當天以皮下注射給予Epoetin alfa 600 IU/kg。

從治療前到手術前，每接受600 IU/kg組的血紅素平均增加量(1.44 g/dL)為在每天300 IU/kg組的0.73 g/dL)發現的兩倍。在整個手術後期間，兩治療組的平均血紅素值相似。

紅血球生成在兩治療組發現紅血球反應率類似，因此接受輸液的比例也類似(每週600 IU/kg組=16%；每天300 IU/kg組= 20%)。

低或中等1度骨髓髓化生不良症候群(MDS)之成人病人

一個隨機、雙盲、安慰劑控制、多中心臨床試驗中，在低或中等1度骨髓髓化生不良症候群(MDS)之成人貧血受試者評估epoetin alfa的療效與安全性。受試者依據預選期的紅血球生成素值(<200 mIU/mL)和輸血狀況進行分層。

根據IWG 2006標準的定義，紅血球反應為血紅素自基礎值增加≥ 1.5 g/dL，或與基礎值前8週相比，每8週輸血的紅血球單位減少絕對數量至少4單位，並且反應期間至少持續8週。

研究最初24週期間，epoetin alfa組和安慰劑組受試者的紅血球反應率分別為27/85 (31.8%)和2/45 (4.4%) (p<0.001)。所有達紅血球反應的受試者皆為sEPO<200 mIU/mL。

與安慰劑組相比，epoetin alfa組的基礎值至初次輸血時間之中位數較長(分別為49和37次)。在4週治療後，epoetin alfa組的初次輸血時間更加延長(分別為142和50次)。

epoetin alfa組須輸血的受試者比例由基礎值前8週的51.8%降低至16至24週間的24.7%，而安慰劑組在相同期間的輸血率由48.9%增加至54.1%。

兒科族群

慢性腎衰竭

在一個開放標籤、非隨機分配、遞增劑量、52週在血液透析慢性腎衰竭兒科病人進行的臨床試驗中評估Epoetin alfa。此研究收案的受試者年齡中位數為11.6 歲(範圍在0.5 到 20.1歲)。

透析後Epoetin alfa 75 IU/kg/week分成2或3個劑量以靜脈注射給予，在間隔4週以75 IU/kg/week遞增(最高達300 IU/kg/week)，以達到血紅素增加1 g/dL/month。期望的血紅素濃度範圍為9.6 至 11.2 g/dL。81%受試者達到期望的血紅素濃度範圍。達到目標的時間中位數為11週，達到目標的劑量中位數為150 IU/kg/week。在達到目標的受試者中，90%的給藥方式為每週3次。

在52週後，57%留在研究的受試者接受中位數劑量200 IU/kg/week。

兒童皮下給藥的臨床資料有限。在5個小型、開放標籤、無對照研究中病人數範圍為9-22，共N=72)，兒童epoetin alfa皮下給藥的起始劑量為100 IU/kg/week至150 IU/kg/week，並可能增加至300 IU/kg/week。在這些研究中，大部分為透析病人(N=44)，27位病人為腹透透析，2位病人為血液透析。年齡範圍為4個月至17歲。整體而言，這些研究有方法上的限制，但治療與較高血紅素值的正向趨勢有關。未有非預期不良事件通報。

化學治療引起的貧血

一個隨機、雙盲、安慰劑對照、16週研究和一個隨機、對照、開放標籤、20週研究，在接受骨髓抑制化學療法以治療多種兒童非髓性惡性腫瘤的貧血兒童病人中評估epoetin alfa 600 IU/kg (每週一次靜脈注射或皮下給藥)。

在16週研究中(n=222)，與安慰劑組比較，接受epoetin alfa治療病人的病人報告或家長報告的兒童生活品質量表 (Pediatric Quality of Life Inventory)或癌症模組分數(Cancer Module scores)未有統計顯著影響(主要療效終點)。此外，epoetin alfa組和安慰劑組中需要紅血球(RBC)輸注的病人比例不具統計差異。

在20週研究中(n=225)，發現主要療效終點 - 第28天後需要紅血球(RBC)輸注的病人比例 - 不具顯著差異(epoetin alfa)的病人為62%，標準治療的病人為69%)。

13.【包裝】

13.1【包裝】

EPREX[®]被填充於第一型玻璃預填充針筒內，此針筒具有FluroTec[®]表面塗層的橡膠塞。

針頭蓋含有乾燥天然橡膠(乳膠衍生物)成分(參見*蔗糖*及*注射蔗糖*)。預填充針筒可安裝PROTECS[™] (Passive Needle Guard)針頭保護裝置以防使用後的針孔。

- 2000單位/毫升：0.5 ml (1000 IU)注射針筒，含針頭防刺/護裝置 (Passive Needle Guard)，100支以下盒裝
- 4000單位/毫升：0.5 ml (2000 IU)注射針筒，含針頭防刺/護裝置 (Passive Needle Guard)，100支以下盒裝
- 10000單位/毫升：0.3 ml (3000 IU)、0.4 ml (4000 IU)、0.5 ml (5000 IU)、0.6 ml (6000 IU)、0.7 ml (7000 IU)、0.8 ml (8000 IU)、0.9 ml (9000 IU)、1 ml注射針筒，含針頭防刺/護裝置 (Passive Needle Guard)，100支以下盒裝
- 40000單位/毫升：0.5 ml (20000 IU)、1.0 ml (40000 IU)注射針筒，含針頭防刺/護裝置(Passive Needle Guard)，100支以下盒裝

13.2【效期】

請見外包装之效期。

13.3【儲存條件】

EPREX[®]注射針筒可貯存於2-8°C (36-46°F)的冰箱內，應遠離冷凍室。不應冷凍或搖晃。以原包裝貯存以達最佳效果。EPREX[®]注射針筒在使用時或即將被使用時，可置於室溫(不超過25°C)最长達七天。

本品請置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

15.【其他】

15.1【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(intavenous infusion)或與其他藥液同時投與。

15.2【使用及處理和丟棄指引】

本品僅供單次使用。

若有下列情況本品將無法使用並且須丟棄：

- 封條被破壞
 - 液體變色
 - 有懸浮物在其中
 - 已知或懷疑本品曾意外被冷凍
 - 冷藏設備曾故障。
- 須依本地規定丟棄本品的任何未使用產品或廢棄物。

注射EPREX[®]

若要以皮下方式注射EPREX[®]，一次的注射量通常不應超過1毫升(1 mL)。

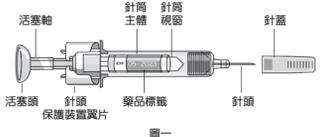
EPREX[®]應單獨使用且不應與其他液體混合注射。

不應搖晃EPREX[®]注射針筒，持續劇烈的搖晃可能會使本品損壞。若本品已被劇烈搖晃則不應使用。

如何以預填充針筒皮下注射

預填充針筒可安裝PROTECS[™] (Passive Needle Guard)針頭保護裝置以防使用後的針孔。請參見包裝說明。

圖一為預填充針筒外觀。



• 從冰箱取出一支針筒。應使液體的溫度回到室溫，通常需要15到30分鐘。回溫過程中，請勿移除針蓋。

• **檢查針筒。**確定劑量正確、尚未過期、沒有損壞且液體是清澈而未結塊。

• **選擇注射部位。**好的注射部位為大腿上側和腹部四周(遠離肚臍)。每天須更換注射部位。

• **洗手。**使用消毒棉球擦拭注射部位。進行消毒。

• **維持預充針筒主體，針頭(尚未移除針蓋)朝上。**

• **切勿以活塞頭、活塞軸、針頭保護裝置翼片或針蓋握持。**

• **任何時候都不可將活塞柱往後拉。**

• **除非您已準備好注射EPREX[®]，否則不可將針蓋移除。**

• **移除針蓋：**握持針筒並小心拉出針蓋，勿轉動針蓋。請勿推動活塞軸、碰觸針頭或搖晃針筒。

• **切勿觸碰針頭保護裝置翼片，以避免注射藥物前，其針頭已回彈至針頭保護裝置中。**

• 用大拇指和食指捏起皮膚。不要用力擠。

• **將針頭適當的刺入。**

• **用大拇指推動活塞直到所有液體注射完畢。**緩慢且平均的推動活塞且維持皮膚呈捏起的狀態。**針頭保護裝置僅在所有劑量均使用完畢才會被啟動。**針頭保護裝置啟動時，**您可能會聽到噠噠一聲。**

• **當活塞已推動到極限，**拔出針頭並放掉捏起的皮膚。

• **緩慢將大拇指移開活塞。**讓針筒向上伸直直到整支針頭被保護裝置覆蓋。

• 當針頭拉出您的皮膚時，可能注射部位會有小出血，此為正常現象。您可以注射後**按壓一個消毒棉花**於注射部位幾秒鐘。

• **將您使用過的針筒丟棄於一個安全的容器中。**

每支EPREX[®]針筒僅能使用一個劑量，若注射後仍有液體殘存，不應再次使用並須適當的丟棄。

錯過一個劑量的EPREX[®]應如何處理

一旦想起立即開始注射。若想起時，距離下一次的注射時間小於一天，則毋需在意此次錯過的劑量並且依照正常預定時間開始下一次的注射。切勿使用兩倍劑量。

15.3【版本】

CCDS 10Sep2021_v2201

製造廠

製造廠：Cilag AG

廠 址：Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland

藥商

藥 商：嬌生股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電 話：0800-211-688

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2022