

# 耐血比注射劑 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180 微克 / 0.5 毫升

NESP Injection Plastic Syringe 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180 mcg / 0.5 ml  
(Darbepoetin alfa 10, 20, 30, 40, 60, 120 and 180 mcg)

10 µg 衛部菌疫輸字第000956號  
20 µg 衛部菌疫輸字第000955號  
30 µg 衛部菌疫輸字第000954號  
40 µg 衛部菌疫輸字第000953號  
60 µg 衛部菌疫輸字第000952號  
120 µg 衛部菌疫輸字第000951號  
180 µg 衛部菌疫輸字第000950號

**警語：**紅血球生長刺激素(ESAs)增加死亡、心肌梗塞、中風、靜脈血栓性栓塞、血管路徑栓塞及腫瘤惡化或復發的危險性。

## 慢性腎臟病(CKD)：

- 對照臨床試驗中，給與紅血球生長刺激素至血紅素目標值大於11g/dL時，病人發生死亡，嚴重心血管不良反應及中風的危險性較高。
- 尚未有試驗已發現一血紅素目標值、DARBEPOETIN ALFA的劑量，或給藥策略不會增加這些危險性。
- 使用最低足夠降低輸血需求的 DARBEPOETIN ALFA 劑量 { 請參閱警語及注意事項 (5.1) }。

## 癌症：

- 某些研究乳癌、非小細胞肺癌、頭頸癌、淋巴瘤及子宮頸癌病人的臨床試驗顯示紅血球生長刺激素會縮短整體的存活及/或增加腫瘤惡化或復發的危險性(請參閱警語及注意事項(5.3)表三)。
- 使用最低避免紅血球輸血的劑量以減少這些危險及嚴重性心臟血管及血栓性事件之危險性。
- ESAs僅用於治療由於併用骨髓抑制化學療法所造成的貧血(請參閱適應症(1))。
- ESAs不可用於治療接受骨髓抑制化學療法且預期痊癒的病人。
- 完成化學療法的療程後停止使用。

## 1. 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症狀性貧血。

## 2. 用法用量 (本藥限由醫師使用)

**重要：**請參閱警語欄及警語：增加死亡率、嚴重性心血管及血栓性栓塞事件。

### 慢性腎衰竭患者：

NESP的給藥劑量為靜脈注射或皮下注射每週一次。對血液透析的病人，建議以靜脈注射給與。應依照下述的血紅素值來開始及緩慢調整劑量。若患者無法達到或維持治療效果，應進行評估(請參閱警語：單純紅血球發育不全；注意事項：對於Darbepoetin alfa缺乏或沒有反應及注意事項：實驗室檢驗)。當NESP開始給藥或劑量調整，應每週一次抽血監測直到血紅素值穩定為止，之後抽血監測至少每月一次。在治療期間，定期監測血液學的參數。劑量需個人化以確保每位病人的血紅素值維持在最適當的程度。

如果患者接受NESP治療後，血紅素值急速上升(在兩週內上升超過1g/dL)，應降低NESP的給藥劑量。

個人化的給藥劑量應能夠達到而且維持血紅素值在10到12g/dL之間。

### 起始劑量：

#### 治療貧血：

以靜脈注射或皮下注射每週一次的建議起始劑量為每公斤體重0.45微克(0.45mcg/kg)。若是發生血紅素值遠離推薦的範圍，NESP的劑量需依照下述調整。

### 維持劑量：

給藥劑量應個人化以維持血紅素值在10到12g/dL之間(請參閱劑量調整)。若是發生血紅素值遠離推薦的範圍，NESP的劑量需依照下述調整。對許多患者而言，適當的維持劑量通常會低於起始劑量，特別是非透析患者，可能需要較低的維持劑量。

### 劑量調整：

NESP的給藥劑量應調整到每位病人的血紅素值能夠達到而且維持血紅素值在10g/dL到12g/dL之間。若是發生血紅素值遠離推薦的範圍，NESP的劑量需依照下述調整。劑量增加的頻率不能超過一個月一次。

如果患者的血紅素值上升並接近12g/dL，則NESP給藥劑量就需要降低大約25%。如果患者的血紅素值持續上升，NESP就需要暫時停藥直到血紅素值開始下降，此時開始給予的起始劑量就需要降低大約原來給藥劑量的25%。如果患者的血紅素值在兩週內上升超過1g/dL，給藥劑量就需要降低大約25%。

如果患者的血紅素值在四週後上升小於1g/dL，而且患者的鐵質有適當之貯存量(請參閱注意事項：實驗室檢驗)，NESP劑量可以增加大約原來給藥劑量的25%。之後以每四週一次的頻率增加NESP劑量，直到患者達到特定

的血紅素值。

儘管在12週內使用適當的NESP劑量校正，血紅素值無法達到10到12g/dL之間的病人：

- 請勿給予較高劑量的NESP且使用足以維持不需要重複紅血球輸血的最低劑量。
- 評估及治療其他造成貧血的原因(請參閱注意事項：對於Darbepoetin alfa缺乏或沒有反應)及
- 之後，持續監測血紅素值，一旦反應改善，依據上述調整NESP的劑量；當反應無法改善且病人需要重複紅血球輸血時，停止使用NESP。

## 從Epoetin alfa治療轉換成NESP：

成人患者的NESP治療起始劑量應依據在替換時Epoetin alfa治療週劑量為基準來換算(請參閱表一)。因為患者的個體差異，NESP給藥應逐漸校正以達到且維持血紅素值在10到12g/dL之間。因為NESP具有較長的血漿半衰期，給藥的頻率相對比Epoetin alfa少。若患者先前Epoetin alfa每週給藥二到三次，則NESP應每週給藥一次。若患者先前Epoetin alfa每週給藥一次，則NESP應每兩週給藥一次。原先的給藥途徑維持不變(靜脈注射或皮下注射)。

表一：依據先前Epoetin alfa (Units/week) 治療劑量換算之NESP (mcg/week) 治療起始劑量

先前Epoetin alfa治療 每週劑量 (單位數/週)	NESP 每週劑量 (微克數/週)	
	成人	
< 1,500	6.25	
1,500 to 2,499	6.25	
2,500 to 4,999	12.5	
5,000 to 10,999	25	
11,000 to 17,999	40	
18,000 to 33,999	60	
34,000 to 89,999	100	
≥90,000	200	

## 接受化學治療之癌症患者：

NESP建議之每週起始劑量為2.25mcg/kg皮下注射。

在血紅素值 $\geq 10$ g/dL時不應當開始治療。每一患者之劑量應調整至維持不需要紅血球輸血的最低血紅素值。假如於兩週內血紅素值增加速率超過1.0g/dL或達到避免紅血球輸血的血紅素值時，則劑量應減少約前次劑量的40%。如果血紅素濃度超過應避免輸血的值，則應暫時停止NESP直到血紅素值逼近需要輸血時。此時，以減少前次劑量約40%的劑量重新開始給藥。

每週給藥的患者，在6週的治療之後若血紅素值增加少於1.0g/dL，則NESP之劑量應增至4.5mcg/kg。

在治療8週後，若血紅素值無反應或仍需要輸血，應停止使用NESP。

在完成化學治療後停止使用NESP(請參閱警語欄：癌症)。

## 調配及使用時之注意事項：

1. 不要用力操作推桿。投與結束之前，不要取下擋板。
2. 在未使用前，儘可能不要先將針筒由包裝袋內取出。
3. 如發現針筒前端的薄膜封口帽脫落或針筒破損等異常情形，絕對不可使用。
4. 投與時：投與本劑時，不可與其他藥物一起混合注射。
5. 使用本劑時，請取下封口帽，必要時需配合安裝適當的注射針頭來投與。
6. 要確實地丟棄使用後的剩餘藥液。
7. 請勿振搖NESP。請勿使用被振搖過或被冷凍過的NESP。
8. 請避光。
9. 在給藥前應先用肉眼檢視是否有顆粒或變色的情形。請勿使用有顆粒或變色的NESP。
10. 開封後未使用的藥品請丟棄。
11. 請勿稀釋NESP，請勿將NESP與其他藥品溶液混合調配。

### 3. 包裝

NESP 現行的包裝如下：

NESP Injection Plastic Syringe 10mcg	10支注射針筒裝
NESP Injection Plastic Syringe 20mcg	10支注射針筒裝
NESP Injection Plastic Syringe 30mcg	10支注射針筒裝
NESP Injection Plastic Syringe 40mcg	10支注射針筒裝
NESP Injection Plastic Syringe 60mcg	1支注射針筒裝
NESP Injection Plastic Syringe 120mcg	1支注射針筒裝
NESP Injection Plastic Syringe 180mcg	1支注射針筒裝

### 4. 禁忌

本藥禁止使用於下列患者

- 無法控制的高血壓患者（請參閱警語及注意事項 (5.4)）。
- DARBEPOETIN ALFA 或其他紅血球生成蛋白藥物治療後開始的單純紅血球發育不全 (PRCA)（請參閱警語及注意事項 (5.7)）。
- 已知對 DARBEPOETIN ALFA 有嚴重過敏反應者（請參閱警語及注意事項 (5.8)）。

### 5. 警語及注意事項

#### 5.1 增加死亡率、心肌梗塞、中風及血栓性栓塞

- 比較慢性腎臟病 (CKD) 患者的對照臨床試驗中較高血紅素目標值與較低血紅素目標值 (13.5 對 11.3g/dL；14 對 10g/dL) 組，較高目標值組中，DARBEPOETIN ALFA 及其他 ESA 會增加死亡、心肌梗塞、中風、充血性心衰竭、透析血管路徑栓塞及其他血栓性栓塞的危險性。
- 使用 DARBEPOETIN ALFA 以達成血紅素目標值高於 11g/dL 會增加嚴重心血管不良反應的危險，且不會提供任何額外的好處（請參閱臨床試驗 (14.1)）。小心使用於同時有心血管疾病及中風的患者。相較於其他病人，CKD 的病人及對 ESA 沒有足夠血紅素反應的病人，發生心血管反應及死亡率的危險可能較高。每兩週血紅素值上升速度大於 1g/dL 可能會造成上述的危險。
- 於癌症患者的對照臨床試驗中，DARBEPOETIN ALFA 及其他 ESA 會增加死亡及嚴重心血管不良反應的危險性。這些不良反應包括心肌梗塞及中風。
- 對照臨床試驗中，ESAs 增加進行冠狀動脈繞道手術病人死亡，及進行整形手術病人發生深層靜脈栓塞的危險性。

比較較高及較低血紅素目標值的3個大型臨床試驗的設計及整體結果如表二。

表二：隨機對照試驗顯示CKD病人不良心血管反應的結果

	正常血容積比的試驗 (NHS) (N=1265)	CHOIR (N=1432)	TREAT (N=4038)
試驗期間	1993-1996	2003-2006	2004-2009
病人群	伴有 CHF 或 CAD 的 CKD 透析病人，使用 EPOETIN ALFA 且血容積比為 30±3%。	血紅素值 <11g/dL 的 CKD 未透析病人，之前沒有使用 EPOETIN ALFA。	伴有第 II 型糖尿病且血紅素值 <11g/dL 的 CKD 未透析病人。
血紅素目標值：較高 vs. 較低 (g/dL)	14.0 vs. 10.0	13.5 vs. 11.3	13.0 vs. ≥9.0
達成血紅素值 (g/dL) 的中位數 (Q1, Q3)	12.6 (11.6, 13.3) vs. 10.3 (10.0, 10.7)	13.0 (12.2, 13.4) vs. 11.4 (11.1, 11.6)	12.5 (12.0, 12.8) vs. 10.6 (9.9, 11.3)
主要療效指標	所有原因的死亡率或非致命的 MI	所有原因的死亡率，MI，由於 CHF 所造成的住院或中風。	所有原因的死亡率，MI，心肌缺血，心衰竭及中風。
發生風險比或相對風險 (95% CI)	1.28 (1.06-1.56)	1.34 (1.03-1.74)	1.05 (0.94-1.17)
較高目標值群組的不良反應結果	所有原因的死亡率	所有原因的死亡率	中風
發生風險比或相對風險 (95% CI)	1.27 (1.04-1.54)	1.48 (0.97-2.27)	1.92 (1.38-2.68)

### 慢性腎臟病人

正常血容積比的研究 (NHS)：一個 1265 位臨床證實有鬱血性心衰竭或缺血性心臟疾病的透析慢性腎臟病患者的隨機前瞻性開放性試驗，設計來評估較高的血容積比 (Hct) 目標值比較低的 Hct 目標值有較佳的結果。在這個試驗中，患者被分配到使用 EPOETIN ALFA 治療且血紅素目標值為 14±1g/dL 或 10±1g/dL。由於發現較高的血容積比目標值組的死亡率較高，因而提早結束試驗。觀察到被隨機分配至血紅素目標值為 14g/dL 的患者比被隨機分配至血紅素目標值為 10g/dL 的患者有較高的死亡率 (35% 比 29%)。所有原因的死亡率，HR=1.27; 95% CI (1.04, 1.54); p=0.018。被隨意分配至血紅素設定值為 14g/dL 的患者的非致命性心肌梗塞、血管通路栓塞和其他栓塞事件等的發生率也較高。

CHOIR：一個隨機前瞻性的試驗中，1432 位沒有透析及未使用過 EPOETIN ALFA 治療的 CKD 貧血病人被隨機分配至血紅素目標值維持在 13.5g/dL 或 11.3g/dL 的試驗組。由於安全上的發現而提早中止該試驗。較高血紅素目標值組中，715 位病人中 125 位 (18%) 發生重要心血管事件 (死亡、心肌梗塞、中風、由於心臟衰竭而造成的住院)，相較於較低血紅素目標值組 717 位病人中，97 位 (14%) 發生重要心血管事件 [危險比值 (HR) 1.34, 95% CI: 1.03, 1.74; p=0.03]。TREAT：一個隨機、雙盲、安慰劑對照、前瞻性的試驗，4038 位 CKD 沒有透析 (eGFR 是 20-60ml/min)，貧血 (血紅素值 ≤11g/dl)，第 II 型糖尿病的病人被隨機分配至接受 DARBEPOETIN ALFA 治療或相對的安慰劑。安慰劑組的病人當血紅素值低於 9g/dL 時也可使用 DARBEPOETIN ALFA。該試驗的目的是要經由降低二項主要療效指標其中一項的發生，包括 (1) 所有造成死亡或特殊心血管事件 (心肌缺血、CHF、MI 及 CVA) 的心血管組合的指標，或 (2) 所有造成死亡或末期腎臟疾病惡化事件的腎臟組合的指標，證明當與“安慰劑組”比較，使用 DARBEPOETIN ALFA 治療貧血至 13g/dl 血紅素目標值的好處。使用 DARBEPOETIN ALFA 治療後並未降低二項主要療效指標 (心血管組合的及腎臟組合的) 中任一個的整體危險 (參考表二)，但是 DARBEPOETIN ALFA 治療組的中風危險性比安慰劑組增加將近 2 倍：年度中風機率分別為 2.1% 對 1.1%，HR 1.92; 95% CI: 1.38, 2.68; p<0.01。先前有中風的病人發生中風的相對危險性特別的高，年度中風比例在 DARBEPOETIN ALFA 治療組為 5.2%，在安慰劑組為 1.9%，HR 3.07; 95% CI: 1.44, 6.54。另外，相較於對照組，有癌症病史的 DARBEPOETIN ALFA 治療組的所有原因造成的死亡較多及因癌症造成的死亡也較多。

### 癌症病人

接受 ESAs 治療的癌症病人會增加血栓性反應發生率，這些反應有些是嚴重且危及生命的。

939 位伴隨轉移性乳癌並接受化學療法的女性的隨機分配、安慰劑對照組的試驗 (表三試驗 1 [參閱警語及注意事項 (5.3)]) 中，受試者每週接受 EPOETIN ALFA 或安慰劑達一年。這個試驗是設計來顯示當給與 ESA 來預防貧血 (維持血紅素值在 12-14g/dL 或 Hct 值在 36-42%) 時會有較高的存活率。當期中結果顯示在第 4 個月有較高的死亡率 (8.7% 對 3.4%) 及在試驗的最初 4 個月內發現以 EPOETIN ALFA 治療與較高的致死性栓塞事件有關 (1.1% 對 0.2%)，這個試驗被提早結束。依據 Kaplan-Meier 的方法評估，試驗結束時，12 個月的存活 EPOETIN ALFA 組低於安慰劑組 (70% 對 76%; HR 1.37, 95% CI: 1.07, 1.75, p=0.012)。

### 開刀病人

DARBEPOETIN ALFA 未被核准用於降低預備進行外科手術患者的異體紅血球輸血。

觀察到在進行整形外科手術的患者，接受 EPOETIN ALFA 治療，會增加深部靜脈栓塞 (DVT) 的發生率。在一個隨機對照的試驗中，680 位沒有接受抗凝血的預防及進行脊髓手術成人患者，接受 EPOETIN ALFA 及標準照護 (SOC) (n=340)，或單獨接受標準照護 (SOC) (n=340)。以彩色血流雙重影像或以臨床症狀來判斷，初步的分析顯示在 EPOETIN ALFA 組有較高的 DVT 發生率 (16 位患者，(4.7%))，相較於 SOC 組 (7 位患者，(2.1%))。除了納入初次分析的 23 位 DVT 患者，19 位患者 (2.8%) 經歷到其它的栓塞血管事件 (TVE) (12 位 (3.5%) epoetin alfa 組及 7 位 (2.1%) SOC 組)。

在進行冠狀動脈繞道手術成人患者中觀察到隨機安慰劑對照試驗中的 EPOETIN ALFA 組的死亡率增加 (126 位被隨機分配至 EPOETIN ALFA 組中有 7 位死亡，56 位接受安慰劑組無人死亡)。4 位死亡患者發生在研究用藥使用期間，且這四位患者的死亡皆與栓塞事件有關。

### 5.3 增加死亡率及/或增加腫瘤惡化或復發的危險性

紅血球生長刺激素會降低局部區域控制/無惡化的存活及/或整體的存活 (請參閱表三)。這些發現是在研究接受放射性治療的末期頭頸癌病人 (癌症研究 5 和 6)，接受化學療法的轉移性乳癌 (癌症研究 1) 或淋巴癌性腫瘤病人 (癌症研究 2) 及未接受化學療法或放射性治療的非小細胞肺癌或多種惡性腫瘤病人 (癌症研究 7 和 8) 中觀察到的。

表三：降低存活及/或局部區域的控制之隨機、對照試驗

研究/腫瘤 (n)	血紅素目標值	達成的血紅素值 (中間值, 01, 03)*	主要療效指標 的結果	含有 ESA 組的 不良事件結果
<b>化學治療</b>				
研究 1 移轉性乳癌 (n=939)	12~14g/dL	12.9g/dL 12.2, 13.3g/dL	12個月的整體 存活	降低第12個月的 存活
研究 2 淋巴癌性腫瘤 (n=344)	13~15g/dL (M) 13~14g/dL (F)	11.0g/dL 9.8, 12.1g/dL	達到血紅素反應的 病人比率	降低整體的存活
研究 3 早期乳癌 (n=733)	12.5~13g/dL	13.1g/dL 12.5, 13.7g/dL	未復發及整體的 存活	降低第3年的 未復發及整體的 存活
研究 4 子宮頸癌 (n=114)	12~14g/dL	12.7g/dL 12.1, 13.3g/dL	未惡化及整體的 存活及局部 區域的控制	降低第3年的 未惡化及整體的 存活及局部 區域的控制
<b>單獨放射線治療</b>				
研究 5 頭頸癌 (n=351)	≥15g/dL (M) ≥14g/dL (F)	不適用	局部區域未惡化 的存活	降低第5年的局部 區域未惡化的 存活 降低整體的存活
研究 6 頭頸癌 (n=522)	14~15.5g/dL	不適用	局部區域疾病的 控制	降低局部區域 疾病的控制
<b>非化學治療或放射線治療</b>				
研究 7 非小細胞肺癌 (n=70)	12~14g/dL	不適用	生活品質	降低整體的存活
研究 8 非骨髓性惡性 腫瘤 (n=989)	12~13 g/dL	10.6g/dL 9.4, 11.8g/dL	紅血球輸血	降低整體的存活

\*01=第百分之25

03=第百分之75

**降低整體存活**

研究1如前面描述[請參閱警語及注意事項(5.1)]。在EPOETIN ALFA組死亡率在第4個月(8.7%對3.4%)明顯提高。研究醫師認為在前4個月造成死亡的原因是疾病的惡化。在死亡的41位EPOETIN ALFA組中的28位及16位安慰組中的13位皆歸因於疾病的惡化。研究醫師評估兩組之間延緩腫瘤的惡化並無差別。EPOETIN ALFA組在第12個月的存活明顯較低(70%對76%, HR1.37, 95% CI:1.07, 1.75; p=0.012)<sup>4)</sup>。

研究2是一個隨機、雙盲(DARBEPOETIN ALFA對安慰劑)研究344位接受化學治療的淋巴癌性腫瘤的貧血患者的試驗。觀察期中位數為29個月, 隨機分配至DARBEPOETIN ALFA病人組的全體死亡率明顯高於安慰組(HR1.36, 95% CI:1.02, 1.82)。

研究7是一個多中心、隨機、雙盲(EPOETIN ALFA對安慰劑)的試驗, 研究僅接受姑息性放射線治療或沒有接受有效治療的晚期非小細胞肺癌的患者使用EPOETIN ALFA以達成及維持血紅素值在12到14g/dL之間。由一個70人(計畫納入300人)的期中分析觀察到利於安慰組的明顯的存活差異(存活中位數63天對129天; HR1.84; P=0.04)。

研究8是一個989位, 未接受也沒有計畫接受化學治療及放射線治療的活動性惡性腫瘤貧血患者的隨機、雙盲(DARBEPOETIN ALFA對安慰劑)的試驗。並沒有證據證明統計上明顯降低接受紅血球輸血的患者的比例。DARBEPOETIN ALFA組的存活中位數低於安慰組(8個月對10.8個月; HR1.30, 95% CI:1.07, 1.57)。

**降低無惡化的存活及整體存活**

研究3是一個隨機、開放性、對照組、分層試驗, 733位接受新的乳癌輔助療法的女性使用DARBEPOETIN ALFA以預防貧血。中期追蹤約3年後完成最後分析。DARBEPOETIN ALFA組的3年存活率(86%比90%, HR1.42, 95% CI:0.93, 2.18)及無復發的存活率(72%比78%, HR1.33, 95% CI:0.99, 1.79)低於對照組。

研究4是一個隨機、開放性、對照組的試驗, 該試驗已納入計畫納入460位中的114位接受化學療法及放射線治療的子宮頸癌的患者。患者被隨機分配至使用EPOETIN ALFA以維持血紅素值在12及14g/dL之間組或需要時輸血組。EPOETIN ALFA組的血栓栓塞事件比對照組增加(19%比9%), 因此提早結束該試驗。EPOETIN ALFA組局部復發(21%比20%)及遠處復發(12%比7%)的頻率比對照組增加。EPOETIN ALFA組(59%比62%, HR1.06, 95% CI:0.58, 1.91)在第3年的無惡化存活低於對照組。EPOETIN ALFA組(61%比71%, HR1.28, 95%

CI:0.68, 2.42)在第3年的整體存活低於對照組。

研究5是一個使用EPOETIN BETA或安慰劑以達成血紅素目標值分別為14g/dL(女)及15g/dL(男)的351位頭頸癌患者的隨機、安慰劑對照組的試驗。其中接受EPOETIN BETA(HR1.62, 95% CI:1.22, 2.14, p=0.0008)的患者其無局部區域惡化的存活明顯較短, EPOETIN BETA組的中間天數為406天對安慰組的745天。使用EPOETIN BETA(HR1.39, 95% CI:1.05, 1.84, p=0.02)的患者其整體存活明顯較短。

**降低局部區域控制**

研究6是將522位頭頸接受放射性治療的原發性鱗狀細胞癌患者隨機分配至使用DARBEPOETIN ALFA以維持血紅素值在14及15.5g/dL之間或不使用DARBEPOETIN ALFA。484位患者的期中分析描述在使用DARBEPOETIN ALFA組(RR1.44, 95% CI:1.06, 1.96; p=0.02)的5年的局部區域控制明顯較短。接受DARBEPOETIN ALFA(RR1.28, 95% CI:0.98, 1.68; p=0.08)的患者其整體存活明顯較短。

**5.4 高血壓**

無法控制的高血壓患者不可接受DARBEPOETIN ALFA治療。在DARBEPOETIN ALFA臨床試驗中, 治療初期大約40%的慢性腎衰竭患者需要開始服用或加強抗高血壓藥物。接受DARBEPOETIN ALFA治療的慢性腎衰竭患者, 曾有發生高血壓性腦病變及癲癇的例子。

開始及持續使用DARBEPOETIN ALFA時應適當控制高血壓。若難以控制血壓, 減少DARBEPOETIN ALFA的給藥劑量或暫時停藥。告知病人遵從抗高血壓藥物治療及飲食限制的重要性。

**5.5 癲癇**

DARBEPOETIN ALFA增加CKD患者癲癇的危險性。開始治療的前幾個月, 應密切監測神經的前兆症狀。告知病人如有新發作的癲癇, 前兆症狀或改變癲癇頻率時, 應告知醫師。

**5.6 對於DARBEPOETIN ALFA缺乏或失去血紅素反應**

對於DARBEPOETIN ALFA缺乏或失去血紅素反應時, 開始尋找造成的原因(例如: 缺鐵、感染、發炎、出血)。當造成對於DARBEPOETIN ALFA缺乏或失去血紅素反應的原因已被剔除, 評估單純紅血球發育不全(PRCA)(參照警語和注意事項(5.7))。沒有產生PRCA時, 依據對於DARBEPOETIN ALFA沒有足夠血紅素反應病人處理的建議劑量。

**5.7 單純紅血球發育不全**

已有報告指出, 使用DARBEPOETIN ALFA患者有發展成伴隨有或沒有血球減少, 隨著抗紅血球生成素中和性抗體生成的單純紅血球發育不全(PRCA)及嚴重貧血案例。這些主要是發生在以皮下注射給與ESAs的慢性腎衰竭的患者。給與重組紅血球生成蛋白質治療hepatitis C患者的貧血, 也曾被報導會造成單純紅血球發育不全。

給與DARBEPOETIN ALFA治療時發生嚴重貧血及網狀紅血球低下, 應停止給與DARBEPOETIN ALFA並應評估病人的抗紅血球生成素之中和性抗體。聯絡本公司以完成鍵結及中和抗體之評估。對於抗體造成貧血的患者應永久停用DARBEPOETIN ALFA。患者也不應當轉換使用其他重組紅血球生成蛋白質。

**5.8 嚴重過敏的反應**

DARBEPOETIN ALFA可能造成嚴重過敏的反應包括嚴重過敏反應(Anaphylactic reactions)、血管性水腫、支氣管痙攣、皮膚紅疹及蕁麻疹。若發生嚴重過敏的反應(Serious allergy reaction)及嚴重過敏反應(Anaphylactic reactions), DARBEPOETIN ALFA應立即及永久的停用, 並給與適當之治療。

**5.9 透析的處理**

開始給與DARBEPOETIN ALFA後, 病人可能會需要調整透析處方。使用DARBEPOETIN ALFA的病人可能需要增加含有Heparin的抗凝血劑以防止在透析時身體外循環的凝結。

**5.10 實驗室室的監控**

DARBEPOETIN ALFA治療時及治療前, 應評估運鐵蛋白的飽和度和血清鐵蛋白。當血清鐵蛋白少於100mcg/L或血清運鐵蛋白的飽和度少於20%時應補充鐵的治療。大部分的CKD病人在ESA治療期間會需要補充鐵。當DARBEPOETIN ALFA開始給藥及劑量調整後, 應每週抽血監測直到血紅素濃度穩定及RBC的輸血需求減至最低為止。此後, 當血紅素值保持穩定, 可減少血紅素值的監測。

**6. 不良反應**

下列的嚴重不良反應於其它章節有更詳細的討論:

- 增加死亡率、心肌梗塞、中風、及血栓栓塞(參照警語和注意事項(5.1))
- 增加死亡率及/或增加癌症病人的腫瘤惡化或復發的危險性(參照警語和注意事項(5.3))
- 高血壓(參照警語和注意事項(5.4))
- 癲癇(參照警語和注意事項(5.5))
- 單純紅血球發育不全(PRCA)(參照警語和注意事項(5.7))
- 嚴重過敏的反應(參照警語和注意事項(5.8))

**6.1 臨床試驗的經驗**

由於臨床試驗是在不同的狀況下進行的, 於DARBEPOETIN ALFA臨床試驗觀察到的不良反應發生率無法直接與其他藥物臨床試驗的不良反應發生率相比較, 且可能無法反應於臨床觀察到的不良反應發生率。

## 慢性腎病患者

### 成人患者

DARBEPOETIN ALFA 臨床試驗安全數據是收集自5個隨機分配，活性對照組的臨床試驗中1357位病人 (DARBEPOETIN ALFA 766人, EPOETIN ALFA 591人)。使用DARBEPOETIN ALFA的期間中位數為340天，其中580位患者暴露大於6個月，360位患者暴露大於1年。DARBEPOETIN ALFA調整體重後的劑量中位數 (第百分之25, 第百分之75) 是0.5 mcg/kg (0.32, 0.81)。使用DARBEPOETIN ALFA的平均年齡中位數 (範圍) 是62歲 (18歲至88歲)。DARBEPOETIN ALFA組, 55%是男性, 72%是白人, 83%接受透析及17%未接受透析。

表四為≥5%使用DARBEPOETIN ALFA的患者所產生的不良反應。

表四：≥5%的CKD患者所產生的不良反應

不良反應	使用DARBEPOETIN ALFA治療的病人 (n=766)
高血壓	31%
呼吸困難	17%
週邊水腫	17%
咳嗽	12%
程序性低血壓	10%
心絞痛	8%
血管通路併發症	8%
體液負荷超載	7%
疹子/紅斑	5%
動靜脈移植堵塞	5%

這些試驗中使用 DARBEPOETIN ALFA 治療的不良反應發生率與其它重組紅血球生成蛋白質所觀察到的類似。

### 小兒患者

給與 81 位之前使用 EPOETIN ALFA 可維持穩定血紅素濃度的 CKD 小兒患者使用 DARBEPOETIN ALFA (參照臨床試驗 (14.1))。試驗中發生頻率最高的嚴重不良反應為高血壓及痙攣。最常見的不良反應是高血壓、注射部位疼痛、出疹及痙攣。有二位病人因為注射部位疼痛及一位病人因為中度的高血壓而停止使用 DARBEPOETIN ALFA。

試驗並未評估給與初次使用 DARBEPOETIN ALFA 治療貧血的 CKD 小兒患者的效果。

### 接受化學療法的癌症病人

不良反應是收集自 597 位 (DARBEPOETIN ALFA 301 人, 安慰劑 296 人) 接受鉑類化學療法的擴散期的小細胞肺癌病人 (SCLC) 的隨機、雙盲、安慰劑對照組的 DARBEPOETIN ALFA 試驗。所有病人都是白人, 64% 是男性, 年齡中位數是 61 歲 (範圍: 28 到 82 歲); 25% 的研究族群是來自北美、西歐及澳洲。每週使用 DARBEPOETIN ALFA 300mcg 為期 4 週, 之後每三週使用一次, 共 24 週, 暴露的期間中位數是 19 週 (範圍: 1 到 26 週)。

不良反應亦收集自 7 個隨機分配、雙盲、安慰劑對照組的試驗, 包括上述 SCLC 試驗, 納入 2112 位 (DARBEPOETIN ALFA 1203 人, 安慰劑 909 人) 非骨髓性腫瘤的病人的 SCLC 試驗。大部分病人都是白人 (95%), 52% 是男性, 年齡中位數是 63 歲 (範圍: 18 到 91 歲); 73% 的研究族群是來自北美、西歐及澳洲。依據不同的試驗有不同的劑量及時間由 1 週 1 次到 4 週 1 次, 暴露的期間中位數是 12 週 (範圍: 1 到 27 週)。

表五：接受化學療法的癌症病人的血栓血管不良反應

不良反應	SCLC 試驗		所有安慰-對照組試驗	
	Darbepoetin alfa (n=301)	安慰劑 (n=296)	Darbepoetin alfa (n=1203)	安慰劑 (n=909)
血栓性不良反應, n (%)	24 (8.0%)	13 (4.4%)	73 (6.1%)	37 (4.1%)
動脈的				
心肌梗塞	5 (1.7%)	0	7 (0.6%)	2 (0.2%)
靜脈的				
肺栓塞	5 (1.7%)	3 (1.0%)	16 (1.3%)	6 (0.7%)
腦血管疾病*	14 (4.7%)	9 (3.0%)	20 (1.7%)	17 (1.9%)

\*腦血管疾病包括 CNS 出血及腦血管意外 (缺血及出血)。此類別之事件也可能被包括在“血栓性不良反應”。

相較於安慰劑, 使用 DARBEPOETIN ALFA 的病人除了血栓性不良反應外, 腹痛和水腫的發生率也比較高。所有安慰劑對照組試驗中, 使用 DARBEPOETIN ALFA 的病人的腹痛 (13.2% 比 9.4%) 和水腫 (12.8% 比 9.7%) 的發生頻率都比安慰劑高。SCLC 試驗中, DARBEPOETIN ALFA 組和安慰劑組的腹痛 (10.3% 比 3.4%) 和水腫 (5.6% 比 5.1%)。

## 6.2 上市後的經驗

由於上市後不良反應報告是自發性的而且是由不特定大小的群體取得, 確實地評估他們的發生率及建立藥物暴露與原因的關聯性不一定是可行的。

依據上市後使用 DARBEPOETIN ALFA 的經驗, 下列的不良反應已被確認:

- 癲癇 (請參閱警語及注意事項 (5.5))
- 單純紅血球發育不全 (PRCA) (請參閱警語及注意事項 (5.7))
- 嚴重過敏的反應 (請參閱警語及注意事項 (5.8))

## 6.3 免疫反應

就如同其他的治療性蛋白質, DARBEPOETIN ALFA 也存在著導致免疫反應的風險。DARBEPOETIN ALFA 之中性和性抗體會和內生性紅血球生成素及其它 ESAs 交互反應而導致 PRCA 或嚴重貧血 (伴隨或未伴隨其他血球減少) (請參閱警語及注意事項 (5.7))。

臨床研究中, 使用 BIA core 測試以檢測對 DARBEPOETIN ALFA 產生抗體的病人百分率。測試由 1501 位慢性腎衰竭及 1159 位癌症病人所取得之血清。基礎期, 給與 DARBEPOETIN ALFA 前, 於 59 (4%) 位慢性腎衰竭及 36 (3%) 位癌症病人中測得鍵結的抗體。DARBEPOETIN ALFA 治療期間 (範圍 22~177 週) 採得追蹤的樣本。於 1 位額外的慢性腎衰竭及 8 位額外的癌症病人產生可以和 DARBEPOETIN ALFA 結合的抗體。在基礎期或試驗結束時, 沒有一位患者有可中和 DARBEPOETIN ALFA 或內生性紅血球生成素活性的抗體。沒有臨床結果是與單純紅血球發育不全一致的且與這些抗體的存在有關。

抗體產生的機率主要是取決於測試的敏感度和專一性。另外, 在測試中所觀察到的抗體 (包括中和性抗體) 產生機率的確實性可能會受到數種因子的影響, 包括測試方法、樣品處理、樣品收集的時間點、併用藥品及潛在疾病。由於這些原因, 比較對 Darbepoetin alfa 和對其它藥品的抗體產生的機率可能會產生誤導。

## 7. 藥物交互作用:

尚無針對 DARBEPOETIN ALFA 之藥物交互作用之正式研究。

## 8. 使用於特殊族群

### 懷孕等級 C

尚未有足夠及控制良好的懷孕婦女的 DARBEPOETIN ALFA 的試驗。動物的生殖及發育毒性試驗中, DARBEPOETIN ALFA 增加著床後的流產。唯有治療的益處足以彌補對胎兒造成潛在傷害的風險, 才使用 DARBEPOETIN ALFA 於懷孕患者。

將 DARBEPOETIN ALFA 靜脈注射到健康妊娠中的大鼠和兔子身上, DARBEPOETIN ALFA 劑量高達 20mcg/kg/day 時, 沒有證據顯示 DARBEPOETIN ALFA 與胚胎胎兒毒性或其它不良反應有關。動物劑量的 20 mcg/kg/day 是高於依照病人使用之適應症的臨床推薦起始劑量的 20 倍。當健康大鼠及兔子媽媽接受 1mcg/kg 或更高的劑量, 觀察到幼鼠與幼兔體重有些微的減輕。1 mcg/kg 相當於臨床的起始建議劑量。任一動物身上並未觀察到 DARBEPOETIN ALFA 對胚胎著床子宮產生任何傷害。動物懷孕試驗中觀察到增加早期著床後的流產, 但並不清楚增加早期著床後的流產是否反應出藥物對於子宮環境或懷孕造成影響。另外, 未觀察到 DARBEPOETIN ALFA 經由胎盤傳遞之顯著證據。

於生產前後發育的試驗中, 懷孕母鼠由著床經過懷孕及泌乳, 每兩天靜脈注射一次 DARBEPOETIN ALFA。最低的測試劑量, 0.5mcg/kg, 並不會造成幼鼠毒性, 該劑量大約與臨床的起始推薦劑量相當。當母體劑量為 2.5mcg/kg 或更高時, 會降低幼鼠的體重, 與稍微增加幼鼠死亡率及延遲開眼、生長發育遲緩是有關聯的 (請參照非臨床毒性 (13.3))。

### 8.3 授乳婦女

尚不清楚 DARBEPOETIN ALFA 是否會分泌到人體的乳汁中, 因為許多藥會分泌到人體的乳汁中, 關於授乳婦女 DARBEPOETIN ALFA 投與應謹慎。

### 8.4 小兒使用

#### 小兒CKD患者

當病人由 EPOETIN ALFA 轉換成 DARBEPOETIN ALFA 使用時, 成人和大於一歲的小兒 CKD 患者的安全性和有效性是相似的 (請參照不良反應 (6.1), 臨床藥理 (12.3), 及臨床研究 (14.1))。小於 1 歲的小兒 CKD 患者, 初次使用 DARBEPOETIN ALFA 於治療貧血或由其它 EPOETIN ALFA 轉換成 DARBEPOETIN ALFA 使用的安全性和有效性尚未確立。

#### 小兒癌症患者

尚未建立小兒癌症患者使用 DARBEPOETIN ALFA 之安全性和有效性資料。

## 8.5 老年人使用

1801位進行DARBEPOETIN ALFA臨床試驗的慢性腎衰竭患者，其中44%患者年齡為65歲及65歲以上，同時17%患者年齡為75歲及75歲以上。873位於臨床試驗中接受DARBEPOETIN ALFA及併用化學治療之癌症患者，45%為65歲及65歲以上，14%為75歲及75歲以上。就安全性和有效性整體而言，這些老年患者與較年輕的患者之間沒有顯著的差異。

## 10. 過量的處理

DARBEPOETIN ALFA 過量會導致血紅素值超過要求值，應依照臨床指示停止或減少 DARBEPOETIN ALFA 的劑量及 / 或放血 (請參照藥效學 (12.2))。曾觀察到 DARBEPOETIN ALFA 過量造成嚴重高血壓的案例 (請參照警語及注意事項 (5.4))。

## 11. 說明

DARBEPOETIN ALFA 是中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞經由 DNA 基因重組技術所產生的一種與紅血球生成素非常相似之刺激紅血球生成的蛋白質。DARBEPOETIN ALFA 是一種由 165 個胺基酸組成的蛋白質，與基因重組的人類紅血球生成素不同的地方是 DARBEPOETIN ALFA 含有 5 個氮鏈結的寡醣鏈 (N-linked oligosaccharide chains)，而基因重組的人類紅血球生成素則含有 3 個。DARBEPOETIN ALFA 兩個附加的醣鏈的產生是由於紅血球生成素的肽鏈骨幹上的胺基酸被取代。整體的 DARBEPOETIN ALFA 分子量約為 37,000 Da。

DARBEPOETIN ALFA 是一種含有 polysorbate 的無菌、無色不含防腐劑的蛋白質溶液，可供靜脈注射或皮下注射之用。

NESP的成分如下：

1支注射針筒(0.5ml)內分別含有下述成分。

商品名	成分/含量				pH	滲透壓比 (對照生理食鹽水)	性狀
	有效成分	賦形劑					
NESP Injection Plastic syringe 10mcg	Darbepoetin alfa	10mcg	Polysorbate 80	0.025mg	6.0~6.4	約1	無色澄 清液體
NESP Injection Plastic syringe 20mcg		20mcg	L-methionine	0.0745mg			
NESP Injection Plastic syringe 30mcg		30mcg	Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	1.19mg			
NESP Injection Plastic syringe 40mcg		40mcg	Sodium chloride	4.09mg			
NESP Injection Plastic syringe 60mcg		60mcg	Dibasic sodium phosphate hydrate	appropriate amount			
NESP Injection Plastic syringe 120mcg		120mcg					
NESP Injection Plastic syringe 180mcg		180mcg					

## 12. 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

DARBEPOETIN ALFA 與內生性紅血球生成素對於刺激紅血球 (RBC) 生成的作用機轉是相同。

### 12.2 藥效學

通常在以DARBEPOETIN ALFA初次治療後的2到6週才可觀察到血紅素值的增加。

### 12.3 藥物動力學

#### 成人CKD患者

已研究過 DARBEPOETIN ALFA 於透析或未透析的慢性腎衰竭患者及接受化學治療的癌症患者的藥物動力學。

靜脈注射 (IV) 給藥後的 CRF 患者，DARBEPOETIN ALFA 血中濃度 - 時間的圖相為雙相的，其分布半衰期大約為 1.4 小時及平均最終半衰期為約 21 小時。當靜脈注射給藥，DARBEPOETIN ALFA 具有約 EPOETIN ALFA 3 倍的最終半衰期。

於皮下注射 (SC) 給與 CRF 患者 (透析或未透析) DARBEPOETIN ALFA 之後，藥物之吸收是緩慢的且最高血中濃度發生於第 48 小時 (範圍：12 到 72 小時)。於接受透析的 CRF 患者中，平均的半衰期為 46 小時 (範圍：12 到 89 小時)，於未接受透析的 CRF 患者中，平均的半衰期為 70 小時 (範圍：35 到 139 小時)。相較於未透析的患者，透析患者的 DARBEPOETIN ALFA 表面清除率平均快於未透析的患者大約 1.4 倍。測量透析慢性腎衰竭患者之皮下注射給藥的 DARBEPOETIN ALFA 生體可用率

約為 37% (範圍：30% 至 50%)。

#### 小兒CKD患者

DARBEPOETIN ALFA 研究 12 位 (年齡 3 到 16 歲) 透析或未透析的 CKD 小兒患者的藥物動力學。以靜脈或皮下注射給與單一劑量的 DARBEPOETIN ALFA 後，所獲得的  $C_{max}$  和  $t_{1/2}$  與成人 CKD 透析患者類似。皮下注射單一劑量後，平均身體可用率是 54% (範圍：32% 到 70%)，這個數值高於成人 CKD 透析患者。

#### 成人癌症患者

在皮下注射給與癌症患者第一劑 6.75mcg/kg (對於 74 公斤的患者而言相當於 500mcg) 後，平均的最終半衰期為 74 小時 (範圍：24 至 144 小時)，而最高血中濃度發生於第 71 小時 (範圍：28 至 120 小時)。當每 3 週給藥一次 (Q3W) 時，在第 4 劑量後 48 小時的給藥後 DARBEPOETIN ALFA 的濃度與第 1 劑量給藥後濃度類似。

在一週一次 (OW) 以靜脈注射或皮下注射給與劑量範圍由 0.45 到 4.5 mcg/kg 的 DARBEPOETIN ALFA 及以三週一次 (Q3W) 皮下注射給與 4.5 到 15mcg/kg，藥物全身的分佈和劑量成比例。當與起始劑量比較時，未觀察到超過預期增加小於 2 倍的血中濃度的蓄積證據。

## 13. 非臨床毒物學

### 13.1 致癌性、致突變性和繁殖力受損：

#### 致癌性

DARBEPOETIN ALFA 之致癌性長期研究資料並未被評估。在六個月的大鼠和狗的動物毒性試驗中，並未觀察到 DARBEPOETIN ALFA 對任何組織造成腫瘤增生或異常有絲分裂的現象。

#### 致突變性

DARBEPOETIN ALFA 不是致突變性的或導致染色體斷裂的。

DARBEPOETIN ALFA 在體外細菌翻轉突變性試驗，體外哺乳動物細胞基因突變試驗 (使用中國倉鼠卵巢細胞) 和體內老鼠骨髓細胞微核試驗均呈陰性反應。

#### 生殖力受損

DARBEPOETIN ALFA 增加大鼠著床後的流產機率。交配前及交配期間給與公的以及母的大鼠靜脈注射，然後在懷孕的前三個月，母鼠每週給藥 3 次 (懷孕 1, 3, 5, 7 天)。在所有的評估劑量下 (劑量最高達 10mcg/kg，每週注射三次)，生殖力、繁殖力或精蟲評估數據都沒有受到影響。劑量 10mcg/kg 約高於人類建議起始劑量的十倍以上。當 DARBEPOETIN ALFA 劑量大於或等於 0.5mcg/kg，每週注射三次 (相當於人類建議起始劑量)，可以觀察到胚胎植入後流產增加的現象。劑量 0.5mcg/kg 大約相當於人類建議起始劑量。當母體接受 0.5mcg/kg 或更少的劑量，並未觀察到明顯的藥理作用，但於 2.5mcg/kg 或更高的劑量則可觀察到。

### 13.3 生殖及發育毒性

在器官發育期給與懷孕的大鼠 (懷孕6到15天) 及兔子 (懷孕6到18天) 靜脈注射DARBEPOETIN ALFA高達20mcg/kg/day的劑量測試，並未觀察到胚胎毒性，胎兒毒性或致畸胎結果的直接證據。依照病人的適應症，動物的 20mcg/kg/day 的劑量大約高於人類建議起始劑量的20倍。在造成母鼠及母兔兩者明顯藥理作用的劑量下 (等於或高於 1mcg/kg/day)，唯一觀察到的不良反應是些微的胎兒體重下降。在任一種動物中未觀察到對於子宮植入的損害。

在大鼠未觀察到明顯的DARBEPOETIN ALFA的胎盤傳遞，但並未評估兔子的胎盤傳遞。

於生產前後發育的試驗中，在懷孕第6天到泌乳第23天，每隔一天給與懷孕母鼠靜脈注射 2.5mcg/kg 或更高劑量。給藥母鼠的幼鼠體重下降，與稍微增加幼鼠死亡率及延遲開眼、生長發育遲緩是有關聯的。試驗大鼠的後代 (F1代) 出生後被觀察，F1代大鼠由成熟到交配，他們的後代 (F2代) 沒有顯示出與DARBEPOETIN ALFA有關的作用。

## 14. 臨床試驗

本仿單各節中，DARBEPOETIN ALFA 研究序號與腎臟及癌症臨床計劃相關者分別以字母 "N" 及 "C" 標示之。

### 14.1 慢性腎衰竭病人

#### 慢性腎衰竭的透析病人：ESA對於輸血比率的效果

早期CKD透析病人的臨床試驗顯示，ESAs降低RBC輸血的使用。這些研究納入平均基礎血紅素值大約7.5g/dL的病人，ESAs逐漸增加劑量至達成血紅素值大約12g/dL。相較於治療前，ESAs治療期間較少輸血。

正常的血容積比的試驗中，較低血紅素 (10g/dL) 組的每年輸血率是 51.5% 及較高血紅素 (14g/dL) 組是 32.4%。

#### 慢性腎衰竭的未透析病人：ESA對於輸血比率的效果

在 TREAT 試驗中，一個 4038 位 CKD 沒有透析、第 II 型糖尿病病人的隨機、雙盲試驗，因果關係的分析顯示給與 DARBEPOETIN ALFA 至目標值為 13g/dL 的病人，接受 RBC 輸血的比例低於當血紅素值降低至少於 9g/dL 才開始給與 DARBEPOETIN ALFA 的對照組 (分別為 15% 比 25%)。在 CHOIR 試驗中，一個 1432 位 CKD 沒有透析病人的隨機開放性試驗，使用 DARBEPOETIN ALFA 達較高血紅素目標值 13.5g/dL 相對達較低血紅素目標值 11.3g/dL 並未減少 RBC 輸血。在每項試驗中，對於心血管或末期腎疾病的結果並沒有好處。在每項試驗中，ESA 治療的好處被惡化的心血管安全性結果所抵銷，因而造成不利的損益概況 (請參照警語及注意事項 (5.1))。

## ESA對於生活品質的影響

於對照的試驗中並未證明DARBEPOETIN ALFA可改善生活品質、疲勞、或病人的健康情況。

## ESA對於死亡率及其他嚴重心臟不良反應的影響

已經於CKD病人進行使用EPOGEN/PROCRIT/Aranesp治療，以達到較高對較低的血紅素值的三項隨機分配的結果試驗(正常血比容試驗[NHS]，以EPOETIN ALFA修正慢性腎病的貧血[CHOIR]，DARBEPOETIN ALFA使用於第II型糖尿病及CKD病人的試驗[TREAT])。雖然這些試驗是設計來確認較高血紅素目標值對於心臟或腎臟的好處，在3項試驗中，被隨機分配到較高血紅素值的病人經歷心血管惡化及沒有降低惡化或ESRD的結果。每項試驗中，ESA治療的好處被心血管惡化的安全性結果所抵銷，因而造成不利的損益概況(請參照警語及注意事項(5.1))。

## 其他ESA的試驗

有二項試驗評估初次使用 DARBEPOETIN ALFA 以改善貧血的成人 CKD 患者的安全性和有效性，及三項試驗(二項在成人，一項在小兒)評估已經使用其他紅血球增生素的 CKD 病人使用 DARBEPOETIN ALFA 維持血紅素濃度的能力。

### 初次使用DARBEPOETIN ALFA的患者

#### 一週一次DARBEPOETIN ALFA的起始劑量

兩個開放性隨機分配的試驗，投與 DARBEPOETIN ALFA 或 EPOETIN ALFA 治療慢性腎衰竭患者貧血症狀，這些患者先前未曾接受其他外生性紅血球生成素治療。研究 N1 評估透析的慢性腎衰竭患者，研究 N2 評估慢性腎衰竭非透析患者(透析前患者)。兩項研究中，DARBEPOETIN ALFA 的起始劑量為 0.45 mcg/kg，每週注射一次。研究 N1 中 EPOETIN ALFA 的起始劑量為 50 Units/kg，每週注射三次；研究 N2 中 EPOETIN ALFA 的起始劑量為 50 Units/kg，每週注射兩次。當需要時劑量調整設定在維持患者的血紅素濃度在目標值 11 到 13g/dL。[備註：建議血紅素目標值低於這些研究血紅素目標值，請參閱用法用量]。主要療效指標為在 20 週內(研究 N1)或在 24 週內(研究 N2)使用 DARBEPOETIN ALFA 治療後，患者血紅素濃度上升超過 1g/dL 及血紅素增加幅度至 11.0g/dL 的百分比。兩項研究主要設計來評估 DARBEPOETIN ALFA 的安全性和有效性，研究並未支持 DARBEPOETIN ALFA 和 EPOETIN ALFA 兩種產品比較之結論。

研究 N1 中 90 位以 DARBEPOETIN ALFA 治療的患者中 72% 達成 (95% CI: 62%, 81%) 血紅素目標值，同時 31 位以 EPOETIN ALFA 治療的患者中 84% 達成 (95% CI: 66%, 95%) 血紅素目標值。DARBEPOETIN ALFA 治療的最初四週，平均血紅素值增加 1.10g/dL (95% CI: 0.82g/dL, 1.37g/dL)。

研究 N2 中 129 位以 DARBEPOETIN ALFA 治療的患者中 93% 達成 (95% CI: 87%, 97%) 主要療效指標，同時 37 位以 EPOETIN ALFA 治療的患者中 92% 達成 (95% CI: 78%, 98%) 主要療效指標。由基礎期到以 DARBEPOETIN ALFA 治療的最初四週，其平均血紅素增加值為 1.38g/dL (95% CI: 1.21g/dL, 1.55g/dL)。

### 轉換自其他重組紅血球生成素的使用者

兩個成人試驗(研究N5和研究N6)及一項小兒試驗(N7)是針對接受其他重組紅血球生成素治療的慢性腎衰竭患者。這些試驗比較DARBEPOETIN ALFA和其他紅血球生成素對於血紅素濃度的維持能力，研究設定之血紅素目標值在成人為9到13g/dL，在小兒為10到12.5g/dL。[備註：所建議血紅素目標值是低於這些研究中所設定之血紅素目標值，請參閱用法用量]。接受劑量穩定的其他重組紅血球生成素治療的慢性腎衰竭患者，隨機分配投與DARBEPOETIN ALFA或維持先前紅血球生成素的原來劑量和療程。隨機分配投與DARBEPOETIN ALFA的患者，DARBEPOETIN ALFA的治療起始劑量應依據先前EPOETIN ALFA治療劑量為基準來換算。

### 成人患者

研究N5是一項在北美實施的雙盲性試驗，其中169位透析患者隨機分配投與DARBEPOETIN ALFA，338位患者則繼續使用EPOETIN ALFA。研究N6是一項在歐洲和澳洲實施的開放性試驗，其中347位透析患者隨機分配投與DARBEPOETIN ALFA，175位患者則給與EPOETIN ALFA或Epoetin Beta。隨機分配投與DARBEPOETIN ALFA的347位患者，其中92%為血液透析和8%為腹膜透析。

於研究 N5 中，需要週劑量的中間值為 0.53mcg/kg 的 DARBEPOETIN ALFA 才能維持研究設定之血紅素目標值 (25th, 75th percentiles: 0.30, 0.93mcg/kg)。於研究 N6 中，需要週劑量的中間值為 0.41mcg/kg 的 DARBEPOETIN ALFA 才能維持研究設定之血紅素目標值 (25th, 75th percentiles: 0.26, 0.65mcg/kg)。

### 小兒患者

研究 7 是一個開放性、隨機分配的試驗，研究美國透析或未透析的 1 到 18 歲的 CKD 小兒患者。81 位使用 EPOETIN ALFA 且有穩定血紅素值的患者使用 DARBEPOETIN ALFA (皮下或靜脈)，及 42 位以當時的劑量，療程及給藥途徑繼續使用 EPOETIN ALFA。假如之前使用 EPOETIN ALFA 每週 2 或 3 次，使用 DARBEPOETIN ALFA 每週 1 次。或之前使用 EPOETIN ALFA 每週 1 次，使用 DARBEPOETIN ALFA 每 2 週 1 次。需使用週劑量中間值為 0.41mcg/kg 的 Darbepoetin alfa 來維持血紅素值於試驗的目標範圍內 (25th, 75th percentiles: 0.25, 0.82mcg/kg)。

## 14.2 接受化學治療之癌症患者

二個多中心、隨機分配的試驗研究由於併用化學治療而貧血的成人患者使用 DARBEPOETIN ALFA 的安全性和有效性。研究 C1 是一個隨機分配 (1:1)、安慰對照組、雙盲、多中心的試驗，研究 314 位每週使用 DARBEPOETIN ALFA 一次的病人。研究 C2 是一個隨機分配 (1:1)、雙盲、雙虛擬、活性對照組、多中心的試驗，研究 705 位每週使用一次或每三週使用一次 DARBEPOETIN ALFA 的病人。依據統計學上有有意義的降低於試驗中接受治療超過 28 天的患者的紅血球輸血需求的病人比率來證明

藥效。

### 研究C1

研究 C1 是研究伴隨有晚期、小細胞或非小細胞肺癌並接受含鉑化學治療至少 12 週的貧血患者 (Hgb $\leq$ 11g/dL)。以腫瘤型態及區域 (澳洲對加拿大對歐洲) 的分層進行隨機分配。於化學治療療程的第一天給與一週一次皮下注射 DARBEPOETIN ALFA 2.25 mcg/kg 或安慰劑。療效的評估是評估試驗開始第 5 週仍在試驗中，隨意分配的子群組的 297 位 (148 位 Darbepoetin alfa, 149 位安慰劑) 病人，由第 5 週 (第 29 天) 到試驗結束期間 (12 週) 所減少接受輸血病人的比率。所有 297 位病人都是白人，72% 是男性，71% 有非小細胞病史及中間年齡為 62 歲 (範圍: 36 到 80)。第 5 週到試驗結束期間 (12 週) DARBEPOETIN ALFA 組降低接受輸血病人的比率較安慰劑組明顯較高 (粗估百分比: 26% 對 50%;  $P < 0.001$ ，依據比較使用 Cochran-Mantel-Haenszel 分層校正的 Chi-square test 的 Kaplan-Meier 比率的不同)。

### 研究C2

研究 C2 是研究接受化學治療的非骨髓性腫瘤的貧血病人 (血紅素值  $< 11g/dL$ )。依照區域 (西方對中/東歐)，腫瘤型態 (肺及婦科對其他) 及基礎血紅素值 ( $< 10$  對  $\geq 10g/dL$ ) 進行分層隨機分配; 所有病人接受雙虛擬安慰劑及 DARBEPOETIN ALFA 500mcg 每三週一次或 DARBEPOETIN ALFA 2.25mcg/kg 每週一次皮下注射 15 週。只有一位病人為非白人，55% 是女性，及平均年齡中間數是 60 歲 (範圍: 20 到 86)。107 (16%) 位是肺或婦科癌症，其他 565 (84%) 位是其它形態的癌症。二組治療計畫中，假如血紅素值在 14 天內增加超過 1g/dL，調降劑量 40%。

療效評估是比較由第 5 週 (第 29 天) 到治療結束期間病人接受至少一次 RBC 輸血的比率。經過或超過 29 天仍在試驗中的每三週給藥一次組的 335 位病人及每週給藥一次組的 337 位病人被視為可評估療效。每三週給藥一次組的 238 (71%) 位病人及每週給藥一次組的 261 (77%) 位病人需要調降劑量。每三週給藥一次療程的 23% (95% CI: 18%, 28%) 位病人及每週給藥一次療程的 28% (95% CI: 24%, 34%) 病人接受至少一次 RBC 輸血。所觀察到不同 RBC 輸血比率 (每三週減每週) 是 -5.8% (95% CI: -12.4%, 0.8%)。

### 研究C3

#### 缺乏改善存活率的療效

研究 C3 是研究血紅素值  $\geq 9g/dL$ ，及  $\leq 13g/dL$ ，未接受過化學療法，目前接受鉑類及 esoposide 化學療法的擴散期小細胞肺癌 (SCLC) 的病人。根據區域 (西歐，澳洲/北美，及世界其他區域)，Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 表現狀態 (0 或 1 比 2) 及 lactate dehydrogenase (低於或超過正常上限值) 分層隨機分配。病人被隨機分配至前 4 週使用 300mcg DARBEPOETIN ALFA 每週一次 (n=298)，接著其它期間使用 300mcg 每三週一次或是使用安慰劑 (n=298)。這個研究是設計來偵測整體存活率的延長 (由中間值 9 個月到中間值 12 個月)。最後結果分析，沒有改善存活率的證據 ( $p=0.43$ , log-rank test)。

## 16. 保存

一般而言，藥品可在 2-8°C 下儲存兩年。請勿冷凍或振搖。避光保存。請於包裝上標示的使用期限之內使用完畢。(請參照調配及使用時之注意事項)

## 17. 病人諮詢服務

治療前告知病人 DARBEPOETIN ALFA 的危險和好處。

告知病人：

- 使用 DARBEPOETIN ALFA 前和使用時，若有任何問題請與醫師討論。
- 增加死亡率、嚴重性心血管、血栓性栓塞、中風及腫瘤惡化的危險性 (請參照警語及注意事項 (5.1, 5.3))。
- 進行常規的血壓監測，遵守抗高血壓治療的處方及建議的飲食控制。
- 若產生新發神經症狀或癲癇發作改變，請通知醫師。
- 需要定期的血紅素值監測。

指導自行使用 DARBEPOETIN ALFA 的患者：

- 依照指示使用的重要性。
- 重複使用針頭、針筒的危險。
- 適當的丟棄使用過的針筒、針頭及所有的容器。

製造廠：(Bulk) Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. Takasaki Plant (Final) Kofu Factory of Terumo Corporation (Re-package) 瑪里士實業有限公司

廠址：(Bulk) 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan (Final) 1727-1, Tsuijijarai, Showa-cho, Nakakoma-Gun, Yamanashi, 409-3853, Japan

※ (Re-package) 臺北市內湖區舊宗路2段121巷30號2樓、32號2樓、2樓之1及36號4樓

藥商：台灣協和醱酵麒麟股份有限公司

地址：臺北市中山區中山北路二段四十四號十四樓

依據 FDA approved PI 2012 v27