

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

容可曼®針筒裝注射劑1000國際單位

容可曼®針筒裝注射劑2000國際單位

容可曼®針筒裝注射劑5000國際單位

容可曼®針筒裝注射劑10000國際單位

容可曼®針筒裝注射劑30000國際單位

容可曼®多劑量注射劑50000 國際單位

本藥限由醫師使用



衛署菌疫輸字第000648號
衛署菌疫輸字第000646號
衛署菌疫輸字第000645號
衛署菌疫輸字第000647號
衛署菌疫輸字第000800號
衛署菌疫輸字第000709號

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

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的注射水中

2000 IU = 16.6微公克之epoetin beta溶於0.3 ml的注射水中

5000 IU = 41.5微公克之epoetin beta溶於0.3 ml的注射水中

10,000 IU = 83微公克之epoetin beta溶於0.6 ml的注射水中

30,000 IU = 250微公克之epoetin beta溶於0.6 ml的注射水中

賦形劑：

所有劑型均含有苯丙氨酸(L-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)及其他賦形劑Urea, Sodium chloride, Polysorbate 20, Sodium dihydrogen phosphate, Disodium hydrogen phosphate, Calcium chloride, Glycine, L-Leucine, L-Isoleucine, L-Threonine, L-Glutamic acid and water for injection。50000國際單位多劑量注射劑另含有nitrogen。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 : 75 mg/m²/cycle; carboplatin : 350 mg/m²/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。(請參見4.2使用、操作及處置之特殊指示。)

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。(請參見4.2使用、操作及處置之特殊指示。)

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3x20 IU/kg體重。若血紅素值增加不理想(每星期低於0.25 g/dl)，該劑量可以每四周為間隔，每週增加3x20 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3x40 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3x20 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

為了提升生物製劑藥品使用之可追蹤性，給予藥物的商品名應清楚地記載(或列)於病患檔案中。

在以其他生物製劑藥品取代前必須經由處方醫師同意。

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B₁₂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。

容可曼因含苯丙氨酸(phenylalanine)做為賦形劑，因此苯丙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)。下列疾病可能會導致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B₁₂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(RPRA)。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，會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：

增加死亡率及/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

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born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，容可曼並不適用於小兒族群。

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。

因慢性腎衰竭引起的貧血患者

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、感覺運動的不協調一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，警語及注意事項)。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與血礦酸鹽增加的情況。

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%)

接受化學治療並有症狀性貧血的癌症患者

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%)

所有適應症

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

曾在有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)的氮-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法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衛現象而未獲得確立，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效用。

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之生物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之時間應屬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：