

耐血比注射劑20微克/0.5毫升

NESP Injection Plastic Syringe 20 mcg/0.5 ml

衛部菌疫輸字第 000955 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2024-10-15

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11 g/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{請參閱警語及注意事項(5.1.1)}。
- 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(5.1.1)}。

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(5.1.2)}。
- 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(2)}。
- 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。

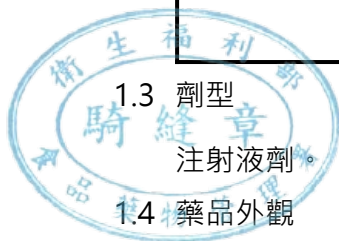
1 性狀

1.1 有效成分及含量

商品名	有效成分	單支注射針筒(0.5ml)含量
NESP Injection Plastic Syringe 20mcg	Darbepoetin alfa	20mcg
NESP Injection Plastic Syringe 40mcg		40mcg
NESP Injection Plastic Syringe 60mcg		60mcg

1.2 賦形劑

賦形劑	單支注射針筒(0.5ml)含量	PH	滲透壓比
Polysorbate 80 L-methionine Sodium dihydrogen phosphate dihydrate Sodium chloride Dibasic sodium phosphate hydrate	0.025mg 0.0745mg 1.19mg 4.09mg appropriate amount	6.0~6.4	約1(對照生理食鹽水)



無色澄清液體。

2 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病人，治療與癌症化學治療有關的症狀性貧血。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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。

鐵貯存與營養因素的評估

Darbepoetin alfa治療前和治療中，應評估所有病人的鐵狀態，當血清鐵蛋白少於100 mcg / L時或當血清運鐵蛋白的飽和度少於20%時應進行補鐵治療。大部分的CKD病人在ESA治療期間會需要補充鐵。

監測對治療的反應

開始使用Darbepoetin alfa之前，應修正或排除其它貧血原因(如缺乏維生素、代謝或慢性發炎反應、出血等)。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。

慢性腎衰竭病人：

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。若病人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）。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。

如果病人接受NESP治療後，血紅素值急速上升（在兩週內上升超過1 g/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12 g/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(0.45 mcg/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12 g/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。對許多病人而言，適當的維持劑量通常會低於起始

劑量，特別是非透析病人，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10 g/dL到12 g/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。

如果病人的血紅素值上升並接近12 g/dL，則NESP給藥劑量就需要降低大約25%。如果病人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%。如果病人的血紅素值在兩週內上升超過1 g/dL，給藥劑量就需要降低大約25%。

如果病人的血紅素值在四週後上升小於1 g/dL，而且病人的鐵質有適當之貯存量，NESP藥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藥量，直到病人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12 g/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血紅素值的最低劑量，
- 評估及治療其它造成貧血的原因（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：

成人病人的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）。因為病人的個體差異，NESP給藥應逐漸校正以達到且維持血紅素值在10到12 g/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。若病人先前Epoetin alfa每週給藥二到三次，則NESP應每週給藥一次。若病人先前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病人：

NESP建議之每週起始劑量為2.25 mcg/kg皮下注射。

在血紅素值 >10 g/dL時不應當開始治療。每一病人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1.0 g/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直到血紅素值迫近需要輸血時。此時，以減少前次劑量約40%的劑量重新開始給藥。

每週給藥的病人，在6週的治療之後若血紅素值增加少於1.0 g/dL，則NESP之劑量應增至4.5 mcg/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，不可與其它藥物一起混合注射。
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與其它藥品溶液混合調配。

4 禁忌

本藥禁止使用於下列病人

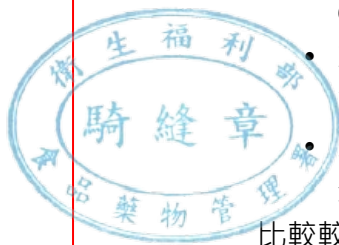
- 無法控制的高血壓病人{請參閱警語及注意事項(5.1.3)}。
- Darbepoetin alfa或其它紅血球生成蛋白藥物治療後開始的單純紅血球發育不全(PRCA) {請參閱警語及注意事項(5.1.6)}。
- 已知對Darbepoetin alfa有嚴重過敏反應者{請參閱警語及注意事項(5.1.7)}。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 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)病人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11.3 g/dL；14對10 g/dL)組，較高目標值組中，Darbepoetin alfa及其它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它血栓性栓塞的危險性。
- 使用Darbepoetin alfa以達成血紅素目標值高於11 g/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{請參閱臨床試驗資料(12.1)}。小心使用於同時有心血管疾病及中風的病人。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1



g/dL可能會造成上述的危險。

- 於癌症病人的對照臨床試驗中，Darbepoetin alfa及其它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 透析成人病人，使用 EPOETIN ALFA 且血容積比為 30±3%。	血紅素值 <11g/dL 的 CKD 未透析成人病人，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 未透析成人病人。
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病人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，病人被分配到使用Epoetin alfa治療且血紅素目標值為14±1 g/dL或10±1 g/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14 g/dL的病人比被隨機分配至血紅素目標值為10 g/dL的病人有較高的死亡率(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14 g/dL的病病人的非致命心肌梗塞、血管通路栓塞和其它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濃度維持在13.5 g/dL或11.3 g/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、安慰對照組、前瞻性的試驗，4038位CKD沒有透析（eGFR是20-60 ml/min），貧血（血紅素值 ≤ 11 g/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9 g/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13 g/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栓塞反應發生率，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（表三研究2[參閱警語及注意事項(5.1.2)]）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12~14 g/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

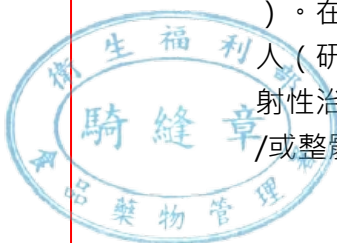
Darbepoetin alfa未被核准用於降低預備進行外科手術病人的異體紅血球輸血。

觀察到在進行整形外科手術的病人，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病人，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位病人，(4.7%)），相較於SOC組（7位病人，(2.1%)）。除了納入初次分析的23位DVT病人，19位病人(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病人中觀察到隨機安慰對照組試驗中的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位死亡病人發生在研究用藥使用期間，且這四位病人的死亡皆與栓塞事件有關。

5.1.2 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/無惡化存活(PFS)及/或整體存活(OS)（請參閱表三



)。在接受化學療法的轉移性乳癌 (研究1, 2和4)、淋巴惡性腫瘤 (研究3) 和子宮頸癌病人 (研究5)；接受放射性治療的末期頭頸癌病人 (癌症研究6和7) 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 (研究8和9) 的研究中，觀察到無惡化存活和/或整體存活的不良反應。

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, Q1, Q3) [ⓑ]	主要療效指標 [Ⓓ] 的結果 [Ⓓ]	含有 ESA 組的 [Ⓔ] 不良事件結果 [Ⓔ]
化學治療[Ⓓ]				
研究 1 [Ⓓ] 轉移性乳癌 (n=2098) [Ⓓ]	≤ 12 g/dL [Ⓓ]	11.6 g/dL [Ⓓ] 10.7, 12.1 g/dL [Ⓓ]	無惡化存活(PFS) [Ⓓ]	降低無惡化及整體存活 [Ⓓ]
研究 2 [Ⓓ] 轉移性乳癌 (n=939) [Ⓓ]	12~14 g/dL [Ⓓ]	12.9 g/dL [Ⓓ] 12.2, 13.3 g/dL [Ⓓ]	12 個月的整體存活 [Ⓓ]	降低第 12 個月的存活 [Ⓓ]
研究 3 [Ⓓ] 淋巴惡性腫瘤 (n=344) [Ⓓ]	13~15 g/dL (M) [Ⓓ] 13~14 g/dL (F) [Ⓓ]	11.0 g/dL [Ⓓ] 9.8, 12.1 g/dL [Ⓓ]	達到血紅素反應的病人比率 [Ⓓ]	降低整體存活 [Ⓓ]
研究 4 [Ⓓ] 早期乳癌 [Ⓓ] (n=733) [Ⓓ]	12.5~13 g/dL [Ⓓ]	13.1 g/dL [Ⓓ] 12.5, 13.7 g/dL [Ⓓ]	未復發及整體存活 [Ⓓ]	降低第 3 年的未復發及整體存活 [Ⓓ]
研究 5 [Ⓓ] 子宮頸癌 [Ⓓ] (n=114) [Ⓓ]	12~14 g/dL [Ⓓ]	12.7 g/dL [Ⓓ] 12.1, 13.3 g/dL [Ⓓ]	無惡化及整體存活及局部區域的控制 [Ⓓ]	降低第 3 年的無惡化及整體存活及局部區域的控制 [Ⓓ]
單獨放射線治療[Ⓓ]				
研究 6 [Ⓓ] 頭頸癌(n=351) [Ⓓ]	≥15 g/dL (M) [Ⓓ] ≥14 g/dL (F) [Ⓓ]	不適用 [Ⓓ]	局部區域無惡化存活 [Ⓓ]	降低第 5 年的局部區域無惡化及整體存活 [Ⓓ]
研究 7 [Ⓓ] 頭頸癌(n=522) [Ⓓ]	14~15.5 g/dL [Ⓓ]	不適用 [Ⓓ]	局部區域疾病的控制 [Ⓓ]	降低局部區域疾病的控制 [Ⓓ]
未接受化學治療或放射線治療[Ⓓ]				
研究 8 [Ⓓ] 非小細胞肺癌 (n=70) [Ⓓ]	12~14 g/dL [Ⓓ]	不適用 [Ⓓ]	生活品質 [Ⓓ]	降低整體存活 [Ⓓ]
研究 9 [Ⓓ] 非骨髓性惡性腫瘤(n=989) [Ⓓ]	12~13 g/dL [Ⓓ]	10.6 g/dL [Ⓓ] 9.4, 11.8 g/dL [Ⓓ]	紅血球輸血 [Ⓓ]	降低整體存活 [Ⓓ]

*Q1=第百分之 25[Ⓓ]

Q3=第百分之 75[Ⓓ]

+本研究不包含定義血紅素目標值。劑量調整至達到並維持足以避免輸血的最低血紅素值，且不得超過 12 g/dL。[Ⓓ]

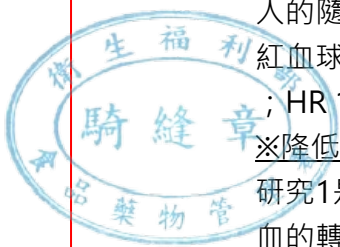
降低整體存活

研究2如前面描述[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。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%, HR 1.37, 95% CI: 1.07, 1.75; p=0.012)。

研究3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惡性腫瘤的貧血病人的試驗。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(HR 1.36, 95% CI: 1.02, 1.82)。

研究8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病人使用Epoetin alfa以達成及維持血紅素值在12到14 g/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；HR 1.84; P=0.04)。

研究9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病



人的隨機、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病人的比例。Darbepoetin alfa組的存活中位數低於安慰組(8個月對10.8個月；HR 1.30, 95% CI: 1.07, 1.57)。

※降低無惡化存活及整體存活

研究1是一個隨機、開放性、多中心的試驗，共收納2,098位接受第一線或第二線化療並有貧血的轉移性乳癌婦女。這是一項比較Epoetin alfa加上標準照護(SOC)和單獨接受標準照護的非劣性研究，該試驗設計是為排除增加15%的腫瘤進展或死亡的危險性。在臨床試驗數據截止時，各組經研究醫師評估疾病進程之無惡化存活(PFS)中位數是7.4個月(HR 1.09, 95% CI: 0.99, 1.20)，顯示並未達到研究目的。由於疾病進展造成的死亡案例在Epoetin alfa加上標準照護組較多(59% vs. 56%)，且在Epoetin alfa加上標準照護組有較多血管栓塞的事件(3% vs. 1%)。在最終分析時，共有1653個死亡案例(Epoetin alfa加上標準照護組的受試者有79.8%死亡，SOC組的受試者為77.8%)。Epoetin alfa加上標準照護組的整體存活中位數是17.8個月，相較於單獨標準照護組是18.0個月(HR 1.07, 95% CI: 0.97, 1.18)。

研究4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%, HR 1.42, 95% CI: 0.93, 2.18)及無復發的存活率(72%比78%, HR 1.33, 95% CI: 0.99, 1.79)低於對照組。

研究5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病人。病人被隨機分配至使用Epoetin alfa以維持血紅素值在12及14 g/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%，HR 1.06, 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%，HR 1.28, 95% CI: 0.68, 2.42)在第3年的整體存活低於對照組。

研究6是一個使用Epoetin beta或安慰劑以達成血紅素目標值分別為14 g/dL (女)及15 g/dL (男)的351位頭頸癌病人的隨機、安慰劑對照組的試驗。其中接受Epoetin beta (HR 1.62, 95% CI: 1.22, 2.14, $p=0.0008$)的病人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 (HR 1.39, 95% CI: 1.05, 1.84, $p=0.02$)的病人其整體存活明顯較短。

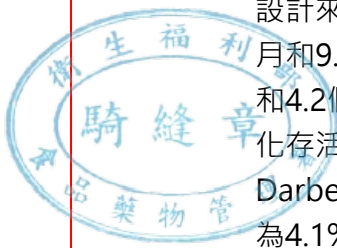
降低局部區域控制

研究7是將522位頭頸接受放射性治療的原發性鱗狀細胞癌病人隨機分配至使用Darbepoetin alfa以維持血紅素值在14及15.5 g/dL之間或不使用Darbepoetin alfa。484位病人的期中分析描述在使用Darbepoetin alfa組(RR 1.44, 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 (RR 1.28, 95% CI: 0.98, 1.68; $p=0.08$)的病人其整體存活明顯較短。

※整體存活及無惡化存活的非劣性

在一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，其目的為證明在接受化學療法並有貧血的晚期非小細胞肺癌病人中，Darbepoetin alfa與安慰劑相比的整體存活非劣性。共收納2549名預計接受 ≥ 2 個週期的骨髓抑制化學療法且血紅素值 ≤ 11.0 g/dL的成年病人，以2:1隨機分配至Darbepoetin alfa或安慰劑組，並以治療後血紅素最高值為12 g/dL進行劑量調整。

Darbepoetin alfa與安慰劑相比，在整體存活和無惡化存活方面顯示出非劣性。這個研究是



設計來排除15%的風險增加。Darbepoetin alfa與安慰劑相比的整體存活中位數分別是9.5個月和9.3個月(stratified HR 0.92 ; 95% CI : 0.84, 1.01)。無惡化存活的中位數分別為4.4個月和4.2個月(stratified HR 0.96 ; 95% CI : 0.87, 1.05)。Darbepoetin alfa在整體存活和無惡化存活方面並未表現出優於安慰劑的優勢。

Darbepoetin alfa組的栓塞血管事件比安慰劑組更常見(Darbepoetin alfa組為5.3%，安慰劑為4.1%)。此試驗中未發現新的安全訊號(請參閱警語及注意事項(5.1.1))。

5.1.3 高血壓

無法控制的高血壓病人不可接受Darbepoetin alfa治療。在Darbepoetin alfa臨床試驗中，治療初期大約40%的慢性腎衰竭病人需要開始服用或加強抗高血壓藥物。接受Darbepoetin alfa治療的慢性腎衰竭病人，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(請參閱病人使用須知(14))。

5.1.4 癲癇

Darbepoetin alfa增加CKD病人癲癇的危險性。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。

5.1.5 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)(請參閱警語和注意事項(5.1.6))。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。

5.1.6 單純紅血球發育不全

已有報告指出，使用Darbepoetin alfa病人有發展成伴隨有或沒有血球減少，隨著抗紅血球生成素和中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的慢性腎衰竭的病人。給與重組紅血球生成蛋白質治療hepatitis C病人的貧血，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病人應永久停用Darbepoetin alfa。病人也不應當轉換使用其它重組紅血球生成蛋白質。

5.1.7 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。

5.1.8 嚴重皮膚反應

以ESAs(包括Darbepoetin alfa)治療的病人中，在上市後已有報告指出起水泡和皮膚剝落反應，包括多形性紅斑和史蒂文斯-強生症候群(SJS)/毒性表皮壞死溶解(TEN)。若懷疑有嚴重皮膚反應(Severe Cutaneous Reactions)如SJS/TEN發生，應立即停用Darbepoetin

alfa。

5.1.9 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。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

※風險摘要

依據目前可得到關於孕婦使用Darbepoetin alfa的有限數據，尚不足以確定是否存在與藥物相關的重大出生缺陷或流產風險。在動物的生殖及發育毒性試驗中，Darbepoetin alfa在接近臨床的起始推薦劑量下增加著床後的流產(見數據)。當開立Darbepoetin alfa處方給孕婦時，請考慮對母親的益處和風險以及對胎兒可能存在的風險。

尚不清楚本品適用病人群發生重大出生缺陷與流產的估算背景風險。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良反應的背景風險。在美國一般人群經臨床確認的懷孕中，重大天生缺陷和流產的估計背景風險分別為2-4%和15-20%。

數據

動物數據

將Darbepoetin alfa靜脈注射到在器官形成過程中的懷孕大鼠(懷孕第6至15天)和兔子(懷孕第6至18天)身上，Darbepoetin alfa劑量高達20 mcg/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。當大鼠及兔子媽媽接受1 mcg/kg或更高的劑量時，觀察到幼鼠與幼兔體重有些微的減輕，導致對大鼠和母兔產生過度的藥理作用。1 mcg/kg相當於臨床的起始建議劑量。雖然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，但在一項大鼠生育力研究中，每週給藥3次、等於或大於0.5 mcg/kg的劑量時，觀察到增加早期著床後的流產。目前尚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。在大鼠中未觀察到Darbepoetin alfa經由胎盤傳遞之顯著證據；未在兔子中評估胎盤傳遞。

於生產前後發育的試驗中，懷孕母鼠由著床(第6天)經過懷孕及泌乳(第23天)，每兩天靜脈注射一次Darbepoetin alfa。最低的測試劑量，0.5 mcg/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2.5 mcg/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。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。

6.2 哺乳

※風險摘要

尚無關於Darbepoetin alfa是否出現於母乳中、Darbepoetin alfa對哺餵母乳的兒童或產乳量的影響之相關資訊。哺乳對發育和健康的效益，應連同母親對於Darbepoetin alfa的臨床需求，以及Darbepoetin alfa或母體本身潛在狀況對於哺乳嬰兒的不利影響進行考量。

6.4 小兒

※小兒CKD病人

當病人由Epoetin alfa轉換成Darbepoetin alfa使用時，成人和1歲以上的小兒CKD病人的安全性和有效性是相似的(請參閱副作用/不良反應(8)，藥物動力學特性(11)，及臨床試驗資料(12.1))。尚未確立小兒CKD病人使用Darbepoetin alfa作為貧血的初始治療，以及未滿1歲小兒CKD病人由其它Epoetin alfa轉換成使用Darbepoetin alfa的安全性和有效性。

小兒癌症病人

尚未建立小兒癌症病人使用Darbepoetin alfa之安全性和有效性資料。

6.5 老年人

1801位進行Darbepoetin alfa臨床試驗的慢性腎衰竭病人，其中44%病人年齡為65歲及65歲以上，同時17%病人年齡為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病人，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，這些老年病人與較年輕的病人之間沒有顯著的差異。

7 交互作用

尚無針對Darbepoetin alfa之藥物交互作用之正式研究。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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（請參閱警語和注意事項(5.1.1)）
- 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（請參閱警語和注意事項(5.1.2)）
- 高血壓（請參閱警語和注意事項(5.1.3)）
- 癲癇（請參閱警語和注意事項(5.1.4)）
- 單純紅血球發育不全(PRCA)（請參閱警語和注意事項(5.1.6)）
- 嚴重過敏的反應（請參閱警語和注意事項(5.1.7)）
- 嚴重皮膚反應（請參閱警語和注意事項(5.1.8)）

8.2 臨床試驗經驗

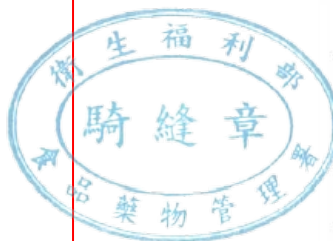
由於臨床試驗是在廣泛變化的狀況下進行，因此藥物臨床試驗觀察到的不良反應發生率無法直接與其它藥物之臨床試驗發生率相比，同時可能無法反應實際臨床經驗觀察到的發生率。

慢性腎病病人

成人病人

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位病人暴露大於6個月，360位病人暴露大於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的病人所產生的不良反應。



表四：≥5%的 CKD 病人所產生的不良反應

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%
動靜脈移植栓塞	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。

小兒病人

根據二個隨機、對照試驗的匯總數據確定不良反應，包含195位使用Darbepoetin alfa以治療貧血的CKD小兒病人。這些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2位病人因為注射部位疼痛及3位病人因為高血壓而停止使用Darbepoetin alfa。

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或安慰劑為期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

	SCLC試驗		所有安慰劑-對照組試驗	
不良反應	Darbepoetin alfa(n=301)	安慰劑 (n=296)	Darbepoetin alfa(n=1203)	安慰劑 (n=909)
血栓栓塞不良反應, n(%)	24(8.0%)	13(4.4%)	73(6.1%)	37(4.1%)



動脈的	10(3.3%)	3(1.0%)	15(1.2%)	5(0.6%)
心肌梗塞	5(1.7%)	0	7(0.6%)	2(0.2%)
靜脈的	14(4.7%)	10(3.4%)	60(5.0%)	32(3.5%)
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“血栓栓塞不良反應”。

相較於安慰組，使用Darbepoetin alfa的病人除了血栓栓塞不良反應外，腹痛和水腫的發生率也比較高。所有安慰對照組試驗中，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組高。SCLC試驗中，Darbepoetin alfa組和安慰組的腹痛(10.3%比3.4%)和水腫(5.6%比5.1%)。

8.2.1 免疫原性

就如同其它的治療性蛋白質，Darbepoetin alfa也存在著導致免疫原性(immunogenicity)的風險。

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。在二個2~16歲CKD小兒病人的試驗中，接受透析的111位CKD病人中有20位(18%)病人，及未接受透析的69位病人中有6位(9%)在基礎期時具有抗ESA抗體。在治療期間，有4位額外的接受透析病人及4位額外的未接受透析病人產生可以和Darbepoetin alfa結合的抗體。

在基礎期或試驗結束時，沒有一位病人有可中和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。

Darbepoetin alfa之中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（伴隨或未伴隨其它血球減少）{請參閱警語及注意事項(5.1.6)}。

8.3 上市後經驗

依據上市後使用Darbepoetin alfa的經驗，下列的不良反應已被確認。

由於上市後不良反應報告是自發性的由不確定大小的群體取得，因此不一定能確定地評估他們的頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

- 癲癇{請參閱警語及注意事項(5.1.4)}
- 單純紅血球發育不全(PRCA){請參閱警語及注意事項(5.1.6)}
- 嚴重過敏的反應{請參閱警語及注意事項(5.1.7)}
- 嚴重皮膚反應{請參閱警語及注意事項(5.1.8)}

9 過量

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{請參閱藥效藥理特性(10.2)}。曾觀察到Darbepoetin alfa過量造成嚴重高血壓的案例{請參閱警語及注意事項(5.1.3)}。

10 藥理特性

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。Darbepoetin alfa分子量約為37,000Da。

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。

10.1 作用機轉

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。

10.2 藥效藥理特性

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。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性和生殖力損害

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。

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。

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10 mcg/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10 mcg/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0.5 mcg/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0.5 mcg/kg大約相當於人類建議起始劑量。當母體接受0.5 mcg/kg或更少的劑量，並未觀察到明顯的藥理作用，但於2.5 mcg/kg或更高的劑量則可觀察到。

11 藥物動力學特性

成人CKD病人

已研究過Darbepoetin alfa於透析或未透析的慢性腎衰竭病人及接受化學治療的癌症病人的藥物動力學。

靜脈注射(IV)給藥後的CRF病人，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三倍長的最終半衰期。

於皮下注射(SC)給與CRF病人(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病人中，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病人中，平均的半衰期為70小時（範圍：35到139小時）。相較於未透析的病人，透析病人的Darbepoetin alfa表面清除率平均快於未透析的病人大約1.4倍。測量透析慢性腎衰竭病人之皮下注射給藥的Darbepoetin alfa生體可用率約為37%（範圍：30%至50%）。

小兒CKD病人

Darbepoetin alfa的藥物動力學曾在12位(年齡3到16歲)透析或未透析的CKD小兒病人進行評估。在一項第一期藥物動力學研究中，以靜脈或皮下注射給與單一劑量的Darbepoetin alfa後，所獲得的Cmax和 $t_{1/2}$ 與成人CKD透析病人類似。此外，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透析病人。

成人癌症病人

在皮下注射給與癌症病人第一劑6.75 mcg/kg（對於74公斤的病人而言相當於500 mcg）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(QW)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15 mcg/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。

12 臨床試驗資料

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。

12.1 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7.5 g/dL的病人，ESAs逐漸增加劑量至達成血紅素值大約12 g/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(10 g/dL)組的每年輸血率是51.5% 及較高血紅素(14 g/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13 g/dL的病人，接受RBC輸血的比例低於當血紅素值降低至少於9 g/dL才間歇給與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13.5 g/dL相對達較低血紅素目標值11.3 g/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{請參閱警語及注意事項(5.1.1)}。

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對於死亡率及其它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成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{請參閱警語及注意事項(5.1.1)}。

其它ESA的試驗

有兩項試驗（皆在成人）評估初次使用Darbepoetin alfa以改善貧血的CKD病人的安全性和有效性，及三項試驗（二項在成人，一項在小兒）評估已經使用其它紅血球增生素的CKD病人使用Darbepoetin alfa維持血紅素濃度的能力。

初次使用Darbepoetin alfa的病人

成人病人

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治療慢性腎衰竭病人貧血症狀，這些病人先前未曾接受其它外生性紅血球生成素治療。研究N1評估透析的慢性腎衰竭病人，研究N2評估慢性腎衰竭非透析病人（透析前病人）。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病人的血紅素濃度在目標值11到13 g/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，病人血紅素濃度上升超過1 g/dL及血紅素增加幅度至11.0 g/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治療的病人中72%達成(95% CI: 62%, 81%)血紅素目標值，同時31位以Epoetin alfa治療的病人中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1.10 g/dL (95% CI: 0.82 g/dL, 1.37 g/dL)。

研究N2中129位以Darbepoetin alfa治療的病人中93%達成(95% CI: 87%, 97%)主要療效指標，同時37位以Epoetin alfa治療的病人中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1.38 g/dL (95% CI: 1.21 g/dL, 1.55 g/dL)。

轉換自其它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)是針對接受其它重組紅血球生成素治療的慢性腎衰竭病人。這些試驗比較Darbepoetin alfa和其它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13 g/dL，在小兒為10到12.5 g/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]。接受劑量穩定的其它重組紅血球生成素治療的慢性腎衰竭病人，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的病人，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。

成人病人

研究N5是一項在北美實施的雙盲性試驗，其中169位透析病人隨機分配投與Darbepoetin alfa，338位病人則繼續使用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位透析病人隨機分配投與Darbepoetin alfa，175位病人則給與Epoetin alfa或Epoetin Beta。隨機分配投與Darbepoetin alfa的347位病人，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0.53 mcg/kg的Darbepoetin alfa才能維持研究設定之血紅素目標值 (25th, 75th percentiles: 0.30, 0.93 mcg/kg)。於研究N6中，需要週劑量的中間值為0.41 mcg/kg的Darbepoetin alfa才能維持研究設定之血紅素目標值 (25th, 75th percentiles: 0.26, 0.65 mcg/kg)。

小兒病人

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小兒病人。81位使用Epoetin alfa 且有穩定血紅素值的病人使用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每週2週1次。需使用週劑量中間數為0.41 mcg/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, 0.82 mcg/kg)。

12.2 接受化學治療之癌症病人

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病人使用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。依據統計學上有意義的降低於試驗中接受治療超過28天的病人的紅血球輸血需求的病人比率來證明藥效。

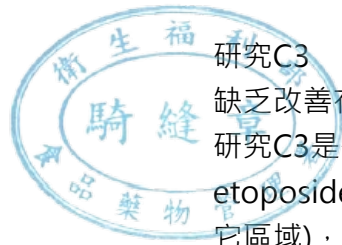
研究C1

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療程至少12週的貧血病人(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是研究接受化學療法的非骨髓性腫瘤的貧血病人(血紅素值 <11 g/dL)。依照區域(西方對中/東歐)，腫瘤型態(肺及婦科對其它)及基礎血紅素值(<10 對 ≥ 10 g/dL)進行分層隨機分配；所有病人接受雙虛擬安慰劑及Darbepoetin alfa 500 mcg每三週一次或Darbepoetin alfa 2.25 mcg/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1 g/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輸血的比例。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%)位病人接受至少一次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 ≥ 9 g/dL，及 ≤ 13 g/dL，未接受過化學療法，目前接受鉑類及etoposide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，及世界其它區域)，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300 mcg Darbepoetin alfa每週一次(n=298)，接著其它期間使用300 mcg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)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

NESP Injection Plastic Syringe 20mcg	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

13.2 效期

請於包裝上標示的使用期限之內使用完畢。

13.3 儲存條件

藥品可在2°C-8°C下儲存兩年。請勿冷凍或振搖。避光保存。(請參閱調配及使用時之注意事項)

14 病人使用須知

治療前告知病人Darbepoetin alfa的危險和好處。

告知病人：

- 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(請參閱警語及注意事項(5.1.1, 5.1.2))。
- 進行常規的血壓監測，遵守抗高血壓療程的處方及建議的飲食控制。
- 若產生新發作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的病人：

- 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。

15 其他

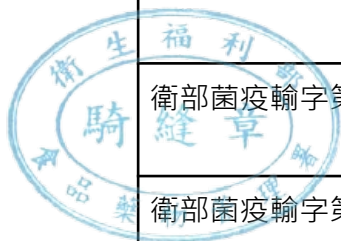
版本

2023年11月修訂(第七版)

2020年04月修訂(第六版)

共用仿單

許可證字號	藥品名稱
衛部菌疫輸字第000955號	耐血比注射劑20微克/0.5毫升



	NESP Injection Plastic Syringe 20 mcg/0.5 ml
衛部菌疫輸字第000953號	耐血比注射劑40微克/0.5毫升 NESP Injection Plastic Syringe 40 mcg/0.5 ml
衛部菌疫輸字第000952號	耐血比注射劑60微克/0.5毫升 NESP Injection Plastic Syringe 60 mcg/0.5 ml

依據FDA approved PI 2018/01 v34

製造廠

(Final) Kofu Factory of Terumo Corporation

廠址:(Final) 1727-1, Tsuijiarai, Showa-Cho, Nakakoma-Gun, Yamanashi, 4093853, Japan

(Bulk) Kyowa Kirin Co., Ltd. Takasaki Plant

廠址：(Bulk) 100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan

(Re-package) Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte Ltd.

廠址:(Re-package) 15 Changi North way #01-02, #02-02 and #02-10, Singapore 498770

藥商

台灣協和麒麟股份有限公司

地址:臺北市中山區中山北路2段68號9樓