

※

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

(Darbeпоetin alfa 10, 20, 30, 40, 60, 120 and 180 mcg)

10 μg	衛部醫發輸字第000956號
20 μg	衛部醫發輸字第000955號
30 μg	衛部醫發輸字第000954號
40 μg	衛部醫發輸字第000953號
60 μg	衛部醫發輸字第000952號
120 μg	衛部醫發輸字第000951號
180 μg	衛部醫發輸字第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、血管路徑檢查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 (請參閱警語及注意事項 (5. 1))。
- 尚未有試驗已發現一血紅素目標值、Darbeпоetin alfa 的劑量，或給藥策略不會增加這些危險性。
- 使用最低足夠降低血氧氣的 Darbeпоetin 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. 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 (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病人，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。

鐵貯存與營養因素的評估

Darbeпоetin 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100mcg/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治療期間需要補充元素。

監測對治療的反應

開始使用Darbeпоetin 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)。當Darbeпоetin 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的輸出需求減至最低為止。

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，建議以靜脈注射給藥。應依照下述的血紅素值來開始及經體調整劑量。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Darbeпоetin 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。如果病人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1g/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1g/dL，而且病人的鐵質有適當的貯存量，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Darbeпоetin alfa缺乏或沒有反應）
- 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。
- 評估及治療其它造成貧血的原因（請參閱注意事項：對於Darbeпоetin alfa缺乏或沒有反應）
- 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治療轉換或NESP:

成人病人的NESP治療起始劑量應依據在轉換時Epoetin alfa治療劑量為基準來換算（請參閱表一）。因為病人的鐵體質差，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Epoetin alfa少。若病人先給Epoetin alfa每週給藥二到三次，則NESP應每週給藥一次。若病人先給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

換算化學治療之癌症病人 :

NESP建議之每週起始劑量為2. 25mcg/kg皮下注射。

在血紅素值≥10g/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. 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。

每週給藥的病人，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）。

副配及使用時之注意事項 :

- 不要用力操作推桿。投與結束之前，不要取下擋板。
- 在未使用前，儘可能不要先將針筒由包裝內取出。
- 如發現針筒前端的薄膜封口帽脫落或針筒玻璃罩異常情形，絕對不可使用。

- 投與時：投與本劑時，不可與其它藥物一起混合注射。
- 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。

- 要確實地丟棄使用後的剩餘藥液。
- 請勿振搖NESP。請勿使用被振搖過或較冷來過的NESP。
- 請避光。
- 在給藥前應先用肉眼檢視瓶是否有顆粒或變色的情形。請勿使用有顆粒或變色的NESP。
- 開封後未使用的藥品請丟棄。
- 請勿稀釋NESP。請勿將NESP与其它藥品溶液混合調配。

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病人

- 無法控制的高血壓病人 (請參閱警語及注意事項 (5. 3))。
- Darbeпоetin alfa或其它紅血球生成蛋白質藥物治療後開始的單純紅血球發育不全 (PCRA)（請參閱警語及注意事項 (5. 6))。
- 已知對Darbeпоetin alfa有嚴重過敏反應者 (請參閱警語及注意事項 (5. 7))。

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) 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. 6對11. 3g/dL；14對10g/dL) 組，較高目標值組中，Darbeпоetin alfa及其它ESA會增加死亡、心肌梗塞、中風、充血性心臟衰竭、透析血管路徑檢查及其它血栓性栓塞的危險性。
- 使用Darbeпоetin 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，自不會提供任何其他的好處 (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1g/dL可能會造成上述的危險。
- 於癌症病人的對照臨床試驗中，Darbeпоetin 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 (N=5) (N=1265)	CH2IR (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- 38%	血紅素值<11g/dL 的CKD 未透析病人，之前沒有使用EPOETIN ALFA。	伴有第11 型糖尿病血紅素值<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 (01, 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，心臟缺血，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群組	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. 88)

慢性腎臟病人

正常血容積比的研究 (NKS) : 一個1265位臨床證實有鬱血性心臟衰竭或缺血性心臟疾病的透析慢性腎臟病人的隨機的體性開放性試驗，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±1g/dL或10±1g/dL。由於發現較高的血容積比目標值的死亡率較高，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的病人比被隨機分配至血紅素目標值為10g/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。被隨機分配至血紅素設定值為14g/dL的病病人的非致命性心肌梗塞、血管通路痊癒和其它次要事件等的發生率也較高。

CH2IR : 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. 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，1715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1717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11型糖尿病的病人被隨機分配至接受Darbeпоetin 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Darbeпоetin alfa。該試驗的目的是要經由二項主要療效指標其中一項的發生，包括 (1) 所有造成死亡或致命性血管事件(心肌梗缺血、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Darbeпоetin alfa治療貧血至13g/dL血紅素目標值的好處。使用Darbeпоetin 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) 中任何一個的整體危險 (參看表二)，但是Darbeпоetin 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%，HR1. 92; 95% CI: 1. 38, 2. 68; p<0. 01。先期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Darbeпоetin 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Darbeпоetin 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隨機分配，安慰劑對照組的試驗 (表三研究2 (請參閱警語及注意事項 (5. 2))) 中，受試者每週接受Epoetin alfa或安慰劑一年。這個試驗是設計來顯示當給與ESA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組低於安慰組 (70%對76%；HR: 1. 37, 95% CI: 1. 07, 1. 75, p=0. 012)。

開刀病人

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

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骨髓手術病人病人，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劑對照試驗中的Epoetin alfa組的死亡率增加 (126位接受隨機分配至Epoetin alfa組中有7位死亡，86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. 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/無惡化的存活及/或整體的存活（請參閱表三）。在接受化學療法的轉移性乳癌（研究1, 2和4）、淋巴瘤惡性腫瘤（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，觀察到無惡化的存活和/或整體存活的不利反應。

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 (中位數-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)	≤12g/dL†	11. 6g/dL 10. 7, 12. 1g/dL	無惡化的存活 (PFS)	降低無惡化及整體的存活
研究2 轉移性乳癌 (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3 淋巴瘤惡性腫瘤 (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4 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5 子宮頸癌 (n=114)	12-14g/dL	12. 7g/dL 12. 1, 13. 3g/dL	無惡化及整體的存活及局部區域的控制	降低第3年的無惡化及整體的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)	≥15g/dL (M) ≥14g/dL (F)	不適用	局部區域無惡化的存活	降低第5年的局部區域無惡化及整體的存活
研究7 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

非化學治療或放射線治療

研究8 非小細胞肺癌 (n=70)	12-14g/dL	不適用	生活品质	降低整體的存活
研究9 非骨轉移性肝癌 (n=999)	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=百分之25

Q3=百分之75

†本研究不包含元素血紅素目標值，劑量調整至達到並維持足以避免輸血的最低血紅素值，且不超過12g/dL。

5.6單純紅血球發育不全

已有報告指出，使用Darbeпоetin alfa病人有發展成伴隨有或沒有血球減少，隨著抗紅血球生成集中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Darbeпоetin alfa治療時發生嚴重貧血及網狀紅血球低下，應停止給與Darbeпоetin alfa並應評估病人的抗紅血球生成素之中和性抗體。聯絡本公司以完成評估及中和抗體之評估。對於抗體造成貧血的病人應永久停用Darbeпоetin alfa。病人也不應當轉換使用其它重組紅血球生成蛋白質。

5.7嚴重過敏的反應

Darbeпоetin 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、皮膚紅疹及荨麻疹。若發生嚴重過敏的反應 (Serious allergy reaction) 及嚴重過敏反應 (Anaphylactic reactions)，Darbeпоetin alfa應立即及永久性的停用，並給與適當之治療。

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劑的明顯的存活差異 (存活中位數63天到129天，HR: 1. 84; P=0. 04)。

研究9是一個999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 (Darbeпоetin alfa對安慰劑) 的試驗，並沒有證據表明統計上明顯降低接受紅血球輸血的病人的比例。Darbeпоetin alfa組的存活中位數低於安慰組 (8個月到10. 8個月；HR 1. 30, 95% CI: 1. 07, 1. 57)。

降低無惡化的存活及整體存活
研究1是一個隨機、開放性、多中心的試驗，2, 098位接受第一線或第二線化療並有轉移性乳癌的貧血婦女。這是一個比較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。各組無惡化存活 (PFS)/研究醫師評估的疾病病程的中位數是7. 4個月 (HR1. 09, 95%CI: 0. 99, 1. 20)，顯示並未達到研究目的。在臨床試驗數據截止時，已有1337個死亡案例。Epoetin alfa組上標準照護組的整體存活的中位數是17. 2個月，相較於單獨標準照護組是17. 4個月 (HR1. 06, 95% CI: 0. 95, 1. 18)。由於疾病病程造成的死亡案例在Epoetin alfa加上標準照護組較多 (59% vs. 56%)，及在Epoetin alfa加上標準照護組有較多血管性差的事件 (3%vs. 1%)。

研究4是一個隨機、開放性、對照組、分期試驗，733位接受新的乳癌輔助療法的女性使用Epoetin alfa以預防貧血。中期中數據約3年後完成最後分析。Darbeпоetin alfa治療的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14g/dL之間期間或需要時輸血組。Epoetin alfa組的血栓性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6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位頭頸癌病人的隨機、安慰劑對照組的試驗。其中接受Epoetin beta (HR1. 82, 95%CI: 1. 22, 2. 14, p=0. 0005) 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天對安慰劑組的745天。使用Epoetin beta (HR1. 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922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 Darbeпоetin alfa以維持血紅素值在14及15. 5g/dL之間或不使用Darbeпоetin alfa。484位病人的期中分析描述在使用Darbeпоetin 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Darbeпоetin alfa (RR1. 28, 95% CI: 0. 98, 1. 68; p=0. 08) 的病人其整體存活明顯較短。

5. 3高血壓

無法控制的高血壓病人不可接受Darbeпоetin alfa治療。在Darbeпоetin 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增加抗高血壓藥物。接受Darbeпоetin alfa治療的慢性腎衰竭病人，曾有發生高血壓性腦病變及癱瘓的例子。開始及持續使用Darbeпоetin alfa時應適當控制高血壓。若難以控制血壓，減少Darbeпоetin 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. 4癱瘓

Epoetin alfa增加CKD病人癱瘓的危險性。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癱瘓，前兆症狀或改變癱瘓頻率時，應告知醫師。

5. 5對於

慢性腎臟病人

成人病人

Darbeopetin alfa臨床試驗安全數據是收集自5種隨機分配、活性對照組的臨床試驗中1357位病人 (Darbeopetin alfa 766人、Epoetin alfa 591人)。使用Darbeopetin 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。Darbeopetin alfa調整體重後的劑量中位數（第百分之25、第百分之75）是0.5mcg/kg (0.32、0.81)。使用Darbeopetin alfa的平均年齡中位數(範圍)是62歲 (18歲至88歲)。Darbeopetin alfa組：55%是男性，72%是白人，63%接受透析及17%未接受透析。表四為≥5%使用Darbeopetin 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Darbeopetin alfa 治療的病人 (n=766)
高血壓	31%
呼吸困難	17%
遺尿水腫	17%
該敏	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%
靜脈移植檢查	5%

這些試驗中使用Darbeopetin alfa治療的不良反應發生率與其它藥物和血球生成蛋白質所觀察到的類似。

小兒病人
根據二個隨機、對照試驗的數據確穩定不良反應 (請參閱臨床試驗 (1, 1))。在第一個試驗中，給與8位1日之前使用Epoetin alfa可維持穩定血紅素濃度的CKD小兒病人使用Darbeopetin alfa。在第二個試驗中，給與114位接受透析或不接受透析的CKD小兒病人Darbeopetin alfa以初步治療貧血。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Darbeopetin alfa。

接受化學療法的癌症病人

不良反應是收集自587位 (Darbeopetin alfa 301人，安慰劑286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Darbeopetin 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Darbeopetin alfa 300mcg或安慰劑為期4週，之後每三週使用一次，共24週。觀察的期間中位數是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 (Darbeopetin 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191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週到4週1次，觀察的期間中位數是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-對照組試驗		
不良反應	Darbeopetin alfa (n=301)	安慰劑 (n=296)	Darbeopetin alfa (n=1203)	安慰劑 (n=909)
血栓血管不良反應, n(%)	24.8 (8.0%)	13.4 (4.6%)	73 (6.1%)	37 (4.1%)
心臟的	10 (3.3%)	3 (1.0%)	15 (1.2%)	5 (0.6%)
心臟痙攣	5 (1.7%)	0	7 (0.6%)	2 (0.2%)
肺部的	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%)
肺血管疾病*	14 (4.7%)	9 (3.0%)	20 (1.7%)	17 (1.9%)

*繼發性病包括CNS出血及腦血管意外 (缺血及出血)。此類別之事件也可能包括在“血栓血管不良反應”。

相較於安慰劑，使用Darbeopetin alfa的病人除了血栓血管不良反應外，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

Darbeopetin 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，Darbeopetin alfa組和安慰劑組腹痛(10.3%比3.4%)和水腫(5.6%比5.1%)。

6.2 上市後的經驗

依據上市後使用Darbeopetin 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或不確定大小的群體報告，因此不一定能確定也評估他們的頻率或確立與藥物暴露的因果關係。

- 痛風 (請參閱醫話及注意事項 (5.4))
- 單純紅血球發育不全 (PRCA) (請參閱醫話及注意事項 (5.6))
- 嚴重過敏反應 (請參閱醫話及注意事項 (5.7))
- 嚴重皮膚反應 (請參閱醫話及注意事項 (5.8))

6.3 免疫反應

就如同其它的治療性蛋白質，Darbeopetin alfa也存在著導致免疫反應的風險。

臨床研究中，使用BIA core測試以檢測對Darbeopetin alfa產生抗體的病人百分比。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Darbeopetin alfa前，於59 (4%) 位慢性腎衰竭及36 (3%) 位癌症病人中測得陽性的抗體。Darbeopetin alfa治療期間 (範圍2-171週) 所測得的樣本。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Darbeopetin alfa結合的抗體。在二位2~18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Darbeopetin 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Darbeopetin alfa或內源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日與這些抗體的存在有關。

抗體產生的機率主要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) 產生機率的真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、使用藥品及患者在疾病。由於這些原因，比較對Darbeopetin alfa相對其它藥品的抗體產生的機率可能產生誤導。

Darbeopetin alfa之中性和性抗體會對內源性紅血球生成素及其它ESA交互反應而導致PRCA或嚴重血虛 (伴隨或未伴隨其它血球減少) (請參閱醫話及注意事項 (5.6))。

7. 藥物交互作用：

尚無對Darbeopetin alfa之藥物交互作用之正式研究。

8. 使用於特殊族群

懷孕與產婦

尚未有足夠及控制良好的懷孕婦女之Darbeopetin alfa的試驗。動物的生殖及發育毒性試驗中，Darbeopetin 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Darbeopetin alfa於懷孕病人。

將Darbeopetin alfa靜脈注射到健康妊娠中的大鼠和兔子身上，Darbeopetin alfa劑量高達20mcg/kg/day時，沒有證據顯示Darbeopetin alfa與胎胎兒毒性或其它不良反應有關。動物劑量的20mcg/kg/day是高於依賴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，觀察到胎鼠與幼兔體重有微小的減輕。1mcg/kg相當於臨床的起始建議劑量。任一動物身上並未觀察到Darbeoetin alfa對胎鼠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Darbeopetin alfa對由胎盤傳遞之胎鼠遺傳。

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Darbeoetin alfa。最低的測試劑量，0.5mcg/kg，並不會造成胎鼠毒性，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 (請參閱非臨床毒性(13.3))。

8.3 授乳婦女

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

8.4 小兒使用

小兒CKD病人

當Darbeopetin alfa用於貧血的初始治療或病人由Epoetin alfa轉換成Darbeopetin alfa使用時，成人和小兒CKD病人的安全性和有效性是相似的 (請參閱不良反應(6.1)，臨床藥理(12.3)，及臨床研究(14.1))。
小兒癌症病人

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

8.5 老年人使用

1801位進行Darbeopetin 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。87位於臨床試驗中接受Darbeopetin 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。

10. 過量的處理

Darbeopetin alfa過量會導致血紅素值超過要求值，應依圖區標示停止或減少Darbeopetin alfa的劑量及/或減低 (請參閱藥效學(12.2))。當觀察到Darbeopetin alfa過量造成嚴重高血壓的案例 (請參閱醫話及注意事項 (5.3))。

11. 說明

Darbeopetin 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。Darbeopetin 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Darbeopetin alfa含有5個無糖鏈的寡糖鏈 (N-linked oligosaccharide chains)，而基因重組的人類紅血球生成素則含有8個。Darbeopetin alfa兩個附加的糖鏈的產生是由於紅血球生成素的糖鏈骨幹上的胺基酸被取代。整體的Darbeopetin alfa分子量為37,000Da。Darbeopetin alfa是一種含有collysbate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。

NE5P的成分如下：

1支注射針筒 (0.5ml) 內分別含有下述成分。

商標名		成分/含量		pH	渗透壓比	性狀
		有效成分	賦形劑			
NE5P Injection Plastic syringe 10mcg	Darbeopetin alfa	10mcg	Polysorbate 80	0.025mg	6.0-6.4	粉1 (劑前生凍液)
NE5P Injection Plastic syringe 20mcg		20mcg	L-methionine	0.0745mg		生理鹽水
NE5P Injection Plastic syringe 30mcg		30mcg	Sodium dihydrosein phosphate dihydrate	1.19mg		(水)
NE5P Injection Plastic syringe 40mcg		40mcg				
NE5P Injection Plastic syringe 60mcg		60mcg	Sodium chloride	4.09mg		
NE5P Injection Plastic syringe 120mcg		120mcg	Dibasic sodium phosphate hydrate	approximate amount		
NE5P Injection Plastic syringe 160mcg		160mcg				

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

Darbeopetin alfa與內源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Darbeopetin alfa初次治療後的2到6週可觀察到血紅素值的增加。

12.3 藥物動力學

成人CKD病人

已研究過Darbeopetin alfa於透析或未透析的慢性腎衰竭病人的治療性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，Darbeopetin alfa血中濃度-時間的圖形為雙相的，其分布半衰期大約為1.4小時及平均最終半衰期為約2小時。當靜脈注射給藥，Darbeopetin alfa具有約Epoetin alfa三倍的最終半衰期。

於皮下注射 (SC) 給與CRF病人 (透析或未透析) Darbeopetin alfa之後，藥物的吸收反應樣的自標高血中濃度發生於第48小時 (範圍：12到72小時)。於接受EBC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Darbeopetin 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Darbeopetin alfa生物利用度約為37% (範圍：30%至50%)。

小兒CKD病人

Darbeopetin alfa研究12位 (年齡3到16歲) 透析或未透析的CKD小兒病人的藥物動力學。以靜脈或皮下注射給與單一劑量的Darbeopetin alfa後，所測得的C_{max}和t_{1/2}與成人CKD透析病人類似。皮下注射單一劑量後，平均身體利用率是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6.75mcg/kg (對於74公斤的病人而言相當於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7小時 (範圍：28至120小時)。當每三週給藥一次 (Q3W) 時，在第四劑量後48小時的給藥後Darbeopetin alfa的濃度與第三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Darbeopetin 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大於2倍的血中濃度的累積證據。

13. 臨床前毒理學

13.1 致癌性、致突變性和生殖力損害：

致癌性

Darbeopetin 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Darbeopetin 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

Darbeopetin alfa不是致突變性的或導致染色體斷裂的。

Darbeopetin alfa在體外細菌轉錄突變性試驗，體外哺乳動物細胞基因突變試驗 (使用中國倉鼠淋巴瘤細胞) 和體內大鼠骨髓細胞致動劑均呈陰性反應。

生殖力損害

Darbeopetin 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Darbeopetin alfa的安 全 性 和 有 效 性，研究並未支持Darbeopetin alfa與Epoetin alfa的同等毒性比較之結論。研究N1中90位以Darbeopetin 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。Darbeopetin alfa治療的最初四週，平均血紅素值增加1.10g/d (95% CI: 0.82g/d, 1.37g/d)。研究N2中129位以Darbeopetin 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Darbeopetin alfa治療的最初四週，其平均血紅素增加值為1.38g/d (95%CI: 1.21g/d, 1.55 g/d)。糖絲白質它連組織紅血球生成素的使用處

兩組成人試驗 (研究N5和研究N6) 及一項小兒試驗 (N7) 是針對接受其它置紅血球生成素治療的慢性腎衰竭病人。這些試驗比較Darbeopetin alfa和其它紅血球生成素對於紅素濃度的維持能力。研究設定之血紅素目標值是在成人為9到13g/d，在小兒為10到12.5g/d。 [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，請務必投與Darbeopetin 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Darbeopetin alfa的病人，Darbeopetin 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160位透析病人隨機分配投與Darbeopetin 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Darbeopetin alfa，175位病人則給與Epoetin alfa或Epoetin Beta。隨機分配投與Darbeopetin alfa的347位病人，其中92%為血液透析和8%為腹膜透析。

於生產前後發育的試驗中，在懷孕第6天到泌乳第23天，每兩一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代自由成熟後交配，他們的後代 (F2代) 沒有顯示出與Darbeopetin alfa有關的作用。

14. 臨床試驗

本仿單各節中，Darbeopetin alfa研究序列與醫藥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/d的病人，ESAs逐漸增加劑量至達成血紅素值大約12g/d。相較於治療前，ESAs治療期間減少輸血。正常的血容積比的試驗中，較低血紅素 (10g/dL) 組的每年輸血量是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Darbeopetin alfa至目標值為13克/d的病人，接受RBC輸血的比率低於當血紅素值降低至少9g/d，同時給與Darbeopetin alfa的對照組 (分別為15%比25%)。在CKD試驗中，一個1432位CKD沒有透析病人的隨機開放性試驗，使用Darbeopetin alfa遠較高血紅素目標值13.5g/d相對導致較低血紅素目標值11.3g/d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结果並沒有好處。在每項試驗中，ESA治療的好處被惡化的心血管安全性能所抵消，因而造成不利的損益概况 (請參閱醫話及注意事項 (5.1))。

ESA對於生活品質的影響

對於期的試驗中並未證明Darbeopetin alfa可改善生活品質、疲勞、或病人的健康情況。

ESA對於死亡率及其心臟毒性不良反應的影響

已經於CKD病人進行使用EPOGEN/PROCRIT/Aranesp治療，以達到較高或較低的血紅素值的三項隨機分配的结果試驗 (正常血比容試驗 [NHS])，及Epoetin alfa修正慢性腎病的貧血 (CHOIR)，Darbeopetin alfa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推測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發生ESRD的结果。每項高

驗中，ESA治療的好處被心血管惡化的安全性結果所抵消，因而造成不利的損益概况 (請參閱醫話及注意事項 (5.1))。

其它ESA的試驗

有三項貧血 (二項在成人，一項在小兒) 評估初次使用Darbeopetin alfa以改善貧血的成人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生成素的CKD病人使用Darbeopetin alfa維持血紅素濃度的能力。

初次使用Darbeopetin alfa的病人

一週一次Darbeopetin alfa的的劑量

兩個開放性隨機分配的試驗，投與 Darbeopetin 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內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，研究其它內生性腎衰竭或未透析病人 (透析前病人)。兩項研究中，Darbeopetin alfa的起始劑量為0.45mcg/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。當每星期劑量穩定在維持病人的血紅素濃度在目標值11到13g/d。 [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 Darbeopetin alfa治療後，病人血紅素濃度上升超過1g/d及血紅素增加幅度至11.0g/d的百分比。兩項研究主要設計來評估Darbeopetin alfa的安全性 和 有 效 性，研究並未支持Darbeopetin alfa與Epoetin alfa的同等毒性比較之結論。

研究N1中90位以Darbeopetin 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。Darbeopetin alfa治療的最初四週，平均血紅素值增加1.10g/d (95% CI: 0.82g/d, 1.37g/d)。研究N2中129位以Darbeopetin 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Darbeopetin alfa治療的最初四週，其平均血紅素增加值為1.38g/d (95%CI: 1.21g/d, 1.55 g/d)。糖絲白質它連組織紅血球生成素的使用處

兩組成人試驗 (研究N5和研究N6) 及一項小兒試驗 (N7) 是針對接受其它置紅血球生成素治療的慢性腎衰竭病人。這些試驗比較Darbeopetin alfa和其它紅血球生成素對於紅素濃度的維持能力。研究設定之血紅素目標值是在成人為9到13g/d，在小兒為10到12.5g/d。 [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，請務必投與Darbeopetin 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Darbeopetin alfa的病人，Darbeopetin 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160位透析病人隨機分配投與Darbeopetin 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Darbeopetin alfa，175位病人則給與Epoetin alfa或Epoetin Beta。隨機分配投與Darbeopetin 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，需要測劑量之間中值為0.53mcg/kg的 Darbeopetin 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，需要測劑量之間值為0.41mcg/kg的Darbeopetin 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Darbeopetin alfa (皮下或靜脈)，及42位以給時的劑量。療程及給藥途徑繼續使用Epoetin alfa。最初之前使用Epoetin alfa 每週2到3次，使用Darbeopetin alfa每週一次。當初始使用Eoetin alfa 每週一次，使用Darbeopetin alfa每週一次。當使用週間劑量中間數為0.41mcg/kg的Darbeopetin alfa來維持血紅素值於試驗的目標範圍內 (25th, 75th percentiles: 0.25, 0.92 mcg/kg)。

14.2 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Darbeopetin alfa的安全性和有效性。研究C1是一個隨機分配(1:1)、安慰劑對照、雙盲、多中心的試驗，研究314位每週使用Darbeopetin alfa一次的病人。研究C2是一個隨機分配(1:1)、雙盲、雙盲處、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 Darbeopetin 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療效。

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程至少12週的貧血病人 (Hgb<11g/dL)。以腫瘤型態及區域 (區域對加拿大岩歐洲) 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Darbeopetin 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 Darbeopetin 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) Darbeopetin alfa組降低接受輸血病人的比率較安慰劑明顯較高 (相佔百分比：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質性腫瘤的貧血病人 (血紅素值

<11g/dL)。依照區域 (西方對中/東歐)，腫瘤型態 (肺及膀胱其它) 及基礎血紅素值 (<11對≥10g/dL) 進行分層隨機分配；所有病人接受雙盲雙劑量劑量及Darbeopetin alfa 500mcg每三週一次或Darbeopetin 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：2到88)。107 (18%) 位是那或膀胱癌定，其他665 (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/d，則降劑量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28天仍在試驗中的每三週給藥一次組的315位病人及每週給藥一次組的317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281 (77%) 位病人需要接受輸血。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