核准日期：2007年05月17日
修订日期：2013年12月23日 2015年12月01日 2020年09月16日 2021年10月13日

万邦医药 | FOSUN PHARMA 复星医药成员企业

怡宝 EPOO®

注射用人促红素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

警示：红细胞生成刺激剂（ESA）可增加死亡、心肌梗塞、卒中、静脉血栓栓塞、血管通路血栓形成和肿瘤进展或复发的风险。

慢性肾病：
- 在对照试验中，当给予ESA使血红蛋白目标水平>11g/dL时，患者发生死亡、严重心血管不良反应和卒中的风险增加。
- 尚无试验验证过不会增加这些风险的血红蛋白目标水平、本品剂量或给药策略。
- 使用足以减少红细胞（RBC）输注需求的本品最低剂量。

肿瘤：
- 在临床研究中，ESA缩短了乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、淋巴癌和宫颈癌患者的总生存期和/或增加了肿瘤进展或复发的风险。
- 使用最低剂量避免红细胞输注。
- ESA仅用于骨髓抑制化疗引起的贫血。
- 当预期结局为治愈时，ESA不适用于接受骨髓抑制化疗的患者。
- 完成化疗疗程后停药。

【药品名称】

通用名称：注射用人促红素
商品名称：怡宝
英文名称：Human Erythropoietin for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Ren Cuhongsu

【成　份】

主要成份为基因重组人促红素，系由含有高效表达人红细胞生成素（简称人促红素）基因的中国仓鼠卵巢（CHO）细胞，经细胞培养、分离和高度纯化后冻干制成；

分子量：36KD～45KD；

本品所含辅料：人血白蛋白、甘露醇、磷酸盐缓冲液（磷酸氢二钠、磷酸二氢钠）。

【性　状】

应为白色疏松体，复溶后为无色澄明液体。

【适 应 症】

本品适用于：

1、肾功能不全所致贫血，包括慢性肾功能衰竭进行血液透析、腹膜透析治疗和非透析患者。

2、治疗非骨髓恶性肿瘤患者应用化疗引起的贫血。

仅在血红蛋白低于100g/L时，且预期患者至少还有两个月的化疗计划时，才对患者启动本品治疗。

使用限制

未证明本品能改善生活质量、疲乏或患者健康。

本品不适用于：

- 接受激素药物、生物制品或放疗的肿瘤患者，除非这些患者还接受合并骨髓抑制化疗。
- 当预期结局为治愈的接受骨髓抑制化疗的肿瘤患者。
- 贫血可通过输血进行控制的接受骨髓抑制化疗的肿瘤患者。
- 在需要立即纠正贫血的患者中，本品不能作为红细胞输注的替代治疗。
- 由其他因素（如：铁或叶酸缺乏、溶血或胃肠道出血）引起的肿瘤患者的贫血。

【规　格】

1000IU/瓶、2000IU/瓶、3000IU/瓶、4000IU/瓶、10000IU/瓶。

【用法用量】

使用注意事项

铁储备和营养因素评价

评价所有患者治疗前和治疗期间的铁状态。当血清铁蛋白低于100μg/L或血清转铁蛋白饱和度低于20%时，给予补充铁治疗。大多数慢性肾病（CKD）患者在红细胞生成刺激剂（ESA）治疗过程中需要补充铁剂。

监测治疗反应

在开始本品治疗前，纠正或排除其他贫血原因（如维生素缺乏、代谢或慢性炎症疾病、出血等）。治疗开始后和每次剂量调整后，每周监测血红蛋白，直至血红蛋白水平稳定并足以将红细胞输注的需求降至最低。

1、肾性贫血

本品应在医生指导下使用，用时加注射用水1ml溶解后作皮下注射或静脉注射。每周分2~3次给药，给药剂量需依据患者的贫血程度、年龄及其它相关因素调整。以下方案供参考：

治疗期：开始推荐剂量血液透析患者每周100~150IU/kg，腹膜透析和非透析患者每周75~100 IU/kg。若红细胞压积每周增加少于0.5vol%，可于4周后按15~30IU/kg增加剂量，但最高增加剂量不可超过30IU/kg/周。红细胞压积应增加到30~33vol%，但不宜超过36vol%（34vol%）。

维持期：如果红细胞压积达到30~33vol%或/和血红蛋白达到100~110g/L，则进入维持治疗阶段。推荐将剂量调整至治疗剂量的2/3，然后每2~4周检查红细胞压积以调整剂量，避免红细胞生成过速，维持红细胞压积和血红蛋白在适当水平。

2、肿瘤化疗引起的贫血

仅在血红蛋白低于100 g/L时，且至少还有两个月的计划化疗时，才对肿瘤化疗患者启动本品治疗。

化疗疗程结束后，应停用本品。

本品使用时加注射用水1ml溶解后，使用1ml或2ml的消毒注射器，吸入适量药液，皮下注射。

本品起始剂量150IU/kg/次，皮下注射，每周三次，至多可治疗8周。

治疗期间应监测血红蛋白和红细胞压积，并根据血红蛋白及红细胞压积水平调整用药剂量（详见**【用法用量】**中肿瘤化疗引起的贫血治疗剂量调整）。应使用避免红细胞输注所需的最低剂量。

肿瘤化疗引起的贫血治疗剂量调整：

满足以下任一标准时，应降低本品剂量：

·血红蛋白：

若血红蛋白在任何2周内增加超过10 g/L或红细胞压积增加超过4%，再次给药剂量应较前次给药剂量减少25%；

若血红蛋白超过避免RBC输注所需的水平，应停药。当血红蛋白达到可能需要RBC输注的水平时，则以低于先前剂量25%的剂量重新开始。

·红细胞压积：

若红细胞压积>40%时，再次给药剂量应较前次给药剂量减少25%；

监测红细胞压积，减量直至红细胞压积降至36%。

【不良反应】

下文按系统器官分类和频率列出了不良反应的发生率。频率定义为：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，＜1/10）；偶见（≥1/1000，＜1/100）；罕见（≥1/10000，＜1/1000）；十分罕见（＜1/10000）；未知（无法根据现有数据估算）。根据临床对照研究统计和上市后经验，不良反应发生率为：

MedDRA系统器官分类	受试者发生率	不良反应
胃肠系统疾病	常见	腹痛、便秘、恶心、呕吐、腹泻
代谢及营养类疾病	常见	食欲下降
各类检查	常见	丙氨酸氨基转移酶升高、 天门冬氨酸氨基转移酶升高、 嗜中性粒细胞计数异常
全身性疾病及给药部位各种反应	常见	头疼、发热、乏力
皮肤及皮下组织类疾病	常见	皮疹、瘙痒
免疫系统反应	未知	过敏反应
肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	肌痛、关节痛
心脏器官疾病	未知	高血压

部分不良反应描述

1. 一般反应：少数患者用药初期可出现头疼、低热、乏力等，个别患者可出现肌痛、关节痛等。绝大多数不良反应经对症处理后可以好转，不影响继续用药，极个别病例上述症状持续存在，应考虑停药。

2. 过敏反应：患者用药后可能出现皮疹或荨麻疹等过敏反应，包括过敏性休克。因此初次使用本品或重新使用本品时，建议先使用少量，确定无异常反应后，再注射全量，如发现异常应立即停药并妥善处理。

3. 心脑血管系统：血压升高、原有的高血压恶化和因高血压脑病而有头痛、意识障碍、痉挛发生，甚至可引起脑出血。因此在促红素注射液治疗期间应注意并定期观察血压变化，必要时应减量或停药，并调整降压药的剂量。

4. 血液系统：随着红细胞压积增高，血液粘度可明显增高，因此应注意防止血栓形成。

5. 肝脏：临床试验中观察到丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高。

6. 胃肠：有时会有恶心、呕吐、食欲下降、腹泻等情况发生。

【禁　忌】

1. 未控制的重度高血压患者。

2. 对本品及其它哺乳动物细胞衍生物过敏者，对人血清白蛋白过敏者。

3. 本品或其他红细胞生成素蛋白药物治疗后出现单纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）的患者。

4. 合并感染者，宜控制感染后再使用本品。

【注意事项】

1、本品不适用于：

（1）接受激素药物、生物制品或放疗的肿瘤患者，除非这些患者还接受合并骨髓抑制化疗；

（2）当预期结局为治愈的接受骨髓抑制化疗的肿瘤患者；

（3）贫血可通过输血进行控制的接受骨髓抑制化疗的肿瘤患者；

（4）在需要立即纠正贫血的患者中，本品不能作为红细胞输注的替代治疗；

（5）由其他因素（如：铁或叶酸缺乏、溶血或胃肠道出血）引起的肿瘤患者的贫血。

2、对肿瘤生长的影响

在乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、淋巴癌和宫颈癌患者中使用红细胞生成刺激剂（ESA）可缩短患者的生存期和/或增加肿瘤进展或复发的风险。为降低风险，应使用可避免红细胞输注的最小剂量。

3、下列患者应慎重给药

1）有心肌梗塞、肺梗塞、脑梗塞等疾病的患者，或者是有这些病史而可能引起血栓栓塞的患者（有报告指出给予ESA能引起血液粘稠度升高，有可能加重或诱发血栓栓塞，因此需密切观察）。

·在一项CKD患者的对照临床试验中，将高血红蛋白目标值组（13~14g/dL）与低血红蛋白目标值组（9~11.3g/dL）进行对比，在高血红蛋白目标值组中，ESA增加了死亡、心肌梗塞、卒中、充血性心力衰竭、血管通路血栓形成和其他血栓事件的风险。

·当给予ESA使血红蛋白目标水平>11g/dL时，患者发生死亡、严重心血管不良反应和卒中的风险增加，合并心血管疾病和中风的患者应慎用。两周内血红蛋白升高速率超过1g/dL可能会导致上述风险。

·在癌症患者的临床对照试验中，ESA增加了死亡和严重心血管不良反应的风险，不良反应包括心肌梗塞和卒中。

2）高血压患者（有些患者在使用ESA后会出现血压升高，有时会出现高血压性脑病）。

3）有药物过敏史的患者。

4）有过敏倾向的患者。

5）接受治疗的慢性肾衰竭（CRF）患者中罕见有血卟啉病加重。对血卟啉病患者，应慎用本品。

6）运动员慎用。

4、监测红细胞压积

本品用药期间应定期检查红细胞压积（用药初期每周一次，维持期每两周一次），注意避免过度的红细胞生成（确认红细胞压积在36vol%以下），如发现过度的红细胞生长，应采取暂停用药等适当处理。

对伴有缺血性心脏病或充血性心衰的成年CRF患者治疗时，与达标红细胞压积为30%者相比，达标红细胞压积为42%（正常红细胞压积）的患者发生血栓事件（包括血管通路血栓）的风险较高。对于先前就患有心血管疾病的患者，应严密监控。

5、血钾升高

应用本品有时会引起血清钾轻度升高，应适当调整饮食，若发生血钾升高，应遵医嘱调整剂量。

6、高血压

本品治疗期间会引起血压升高，严重者可发生高血压脑病。因此治疗开始前患者血压应得到充分的控制。治疗早期，当红细胞压积升高时，约25%的透析患者需要开始或加强抗高血压的治疗，应用本品治疗期间，必须密切注意血压、红细胞压积值等的变化。用药期间特别注意应使红细胞压积值缓慢升高，并严格监测和控制患者血压。应告知患者进行抗高血压治疗和饮食限制的重要性。若血压难以控制，减少或停用本品。会使血红蛋白降低。另外，停止用药后红细胞压积值也可能升高，需密切观察，当发现血压升高时应采取适当处置。

如果在任何2周的时间内，血红蛋白上升超过10g/L，建议减少本品的使用剂量，因为高血压加重可能与血红蛋白增长速度过快有关。对于进行血液透析治疗的CRF患者，若临床上具有明显的缺血性心脏病或充血性心衰，应仔细调整本品的使用剂量，使血红蛋白水平达到并保持在100~120g/L之间。

7、癫痫

对具有癫痫发作或血液病（如镰刀型红细胞贫血症，骨髓增生异常综合症或高凝血症）病史患者的用药安全性和有效性尚未明确。

鉴于治疗的前90天，癫痫发生的风险增加，应严密监控血压和先兆神经症状。在此期间，患者应避免从事有潜在危险的活动，例如驾驶或操作重型机械。

8、单纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）

有可能因产生抗促红素抗体而引发单纯红细胞再生障碍性贫血。在ESA使用中，如出现贫血症状未普改善甚至恶化的状况，则应考虑发生了该疾病。诊断为单纯红细胞再生障碍性贫血时应停止使用本品；且勿改用其他促红素制剂，须采取适当处置。

9、本品治疗后血红蛋白的应答缺乏或丧失

如果出现血红蛋白的应答缺乏或丧失，应寻找原因。铁、叶酸或维生素B12缺乏会降低ESA的有效性，应进行纠正。并发感染、炎症或创伤事件、隐性失血、溶血、重度铝中毒、基础血液病或骨髓纤维化也可能影响红细胞生成。应考虑将网织红细胞计数作为评价的一部分。

如果排除了典型的无反应原因，且患者出现网织红细胞减少，则应考虑进行骨髓检查，评价是否发生PRCA。

10、功能性铁缺乏

治疗期间，可能发生绝对性或功能性缺铁。功能性缺铁时，铁蛋白水平正常，但转铁蛋白饱和度降低，其原因可能是因为不能迅速动员和释放体内的储存铁以满足促红素刺激作用下骨髓造血加快对铁的需求。转铁蛋白饱和度应≥20%，铁蛋白应≥100ng/ml。本品治疗前和治疗期间，应对患者进行铁状态评估。评估指标包括：转铁蛋白饱和度（指血清铁与转铁蛋白结合能力的比值）和血清铁蛋白。实际上所有患者最终都需要补铁以提高或维持转铁蛋白饱和度，使其满足应用本品促进的红细胞生成所需。手术患者使用本品，应在整个治疗过程中补充足够的铁用以支持红细胞生成并避免储存铁的耗尽。

11、透析管理

血液透析期间，使用本品的患者需要加强肝素抗凝治疗，以预防人工肾脏凝血栓塞。

12、其他注意事项

产品的内包装容器有裂缝、破损、缺损者不能使用。本产品开启后，应一次用完，不得多次使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品尚未在妊娠女性中开展充分、严格的对照研究。妊娠女性使用本品时，应考虑本品对母亲的获益和风险，以及对胎儿的可能风险。

尚不清楚本品是否会分泌至人乳中。不能排除对哺乳婴儿的风险。

【儿童用药】

尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。

【老年用药】

高龄患者应用本品时，要注意监测血压及红细胞压积，并适当调整用药剂量与次数。

【药物相互作用】

尚未进行相关研究评估其它药物与本品的药物相互作用。

【药物过量】

可能会导致红细胞压积过高，引起各种致命的心血管系统并发症。

【药理毒理】

1. 药理：促红素（EPO）是由肾脏分泌的一种活性糖蛋白，作用于骨髓中红系造血祖细胞，促进其增殖、分化。本品能经由后期母红细胞祖细胞（CFU-E）引导出明显的刺激集落的生成效果。在高浓度下，本品亦可刺激早期母红细胞祖细胞（BFU-E）而引导出集落的形成。

2. 毒理：

2.1. 急性毒性：对小鼠、大白鼠及狗静脉注射的LD50和对生后4天的大白鼠幼鼠注射的LD50，均在2万IU/kg以上。

2.2. 亚急性毒性、慢性毒性：

（1）大白鼠 雌、雄大白鼠分别在4周、13周及52周间施行静脉注射或腹腔注射本品所做的亚急性、慢性毒性实验结果显示，4周、13周及52周间分别以本品按体重80IU/kg/天、20IU/kg/天以上以及10IU/kg/天以上给药时主要由于本品的药理作用过剩而引起了多血症，且长期给药的结果会出现骨髓的纤维化发生。

（2）狗 雌、雄狗分别在4周、13周及52周间施行静脉注射所做的亚急性、慢性毒性实验结果显示，4周、13周及52周间分别以本品按体重200IU/kg/天、100IU/kg/天以上以及20IU/kg/天以上给药时主要由于本品的药理作用过剩而引起了多血症，且长期给药的结果会出现骨髓的纤维化发生，及肾脏的结构变化发生。

【药代动力学】

皮下注射给药吸收缓慢，2小时后可见血清促红素浓度升高，血药浓度达峰值时间为18小时，骨髓为特异性摄取器官，药物主要为肝脏和肾脏摄取。促红素给药后大部分在体内代谢，动物（大鼠）实验表明，除肝脏外，还有少部分药物在肾、骨髓和脾脏内降解。肾脏不是促红素的主要排泄器官，使用促红素的贫血患者，药物以原形经肾脏排泄的量小于10%。

【贮　藏】于2-8℃避光保存。

【包　装】西林瓶、胶塞
1000IU/瓶、2000IU/瓶、3000IU/瓶、4000IU/瓶：1×5瓶/盒
10000IU/瓶：1×1瓶/盒，1×5瓶/盒

【有 效 期】24个月

【执行标准】《中国药典》2020年版三部

【批准文号】1000IU/瓶，国药准字S19991023；2000IU/瓶，国药准字S19980080；3000IU/瓶，国药准字S19991024；
4000IU/瓶，国药准字S19991025；10000IU/瓶，国药准字S20217021。

【药品上市许可持有人】
企业名称：上海凯茂生物医药有限公司
注册地址：上海市金山工业区月工路1098号

【生产企业】企业名称：上海凯茂生物医药有限公司
生产地址：上海市金山工业区月工路1098号
邮政编码：201506
联系电话：021-60128558
企业网址：www.chemowanbang.com

上 海 凯 茂 生 物 医 药 有 限 公 司