

เอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ฉบับภาษาไทย

EPREX®

คำเตือน: PURE RED BLOOD CELL APLASIA (PRCA)

ในประเทศไทยพบรายงานการเกิด Pure Red Blood Cell Aplasia (PRCA) สูงกว่าในต่างประเทศหลายเท่าหลังจากใช้ยา Epoetin โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเป็นเวลานาน โดยบางรายมีอาการรุนแรง นอกจากนี้มีรายงานการเกิด PRCA ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบจากไวรัสซีที่รักษาด้วยยา interferon และยา ribavirin เมื่อได้รับ Epoetin ร่วมด้วย

สำหรับในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ใช้ยาแล้วไม่ตอบสนองต่อยา โดยมีการลดลงของปริมาณ Hemoglobin และต้องเพิ่มการให้เลือด ควรตรวจหาปริมาณ reticulocyte และวินิจฉัยสาเหตุอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องต่อการไม่ตอบสนองต่อยา ถ้าการตรวจหา Reticulocyte Index เพื่อดูภาวะโลหิตจางให้ค่าน้อยกว่า 20,000 ต่อไมโครลิตรหรือต่ำกว่า 0.5% แต่มีระดับเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวปกติและไม่พบสาเหตุอื่น ๆ เพิ่มเติม ควรทำการตรวจ anti-erythropoietin antibodies และตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยการเกิด PRCA ถ้าสงสัยว่าเกิดจาก PRCA ควรหยุดให้การรักษาด้วยยา Epoetin ทันทีและไม่ควรใช้ยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาที่มีลักษณะคล้ายกัน อาจพิจารณาให้การรักษาอื่น เช่น การให้เลือด เป็นต้น

ชื่อผลิตภัณฑ์

EPREX® (อีเพรกซ์®) อีโพอเอติน แอลฟา สำหรับฉีด

รูปแบบยาและความแรง

อีโพอเอติน แอลฟา (Epoetin alfa) ซึ่งเป็นตัวยาสาคัญนั้นเป็นไกลโคโปรตีนที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant DNA

อีเพรกซ์เป็นสารละลายบัฟเฟอร์ปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสี สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

สูตรตำรับที่ใช้ฟอสเฟตเป็นสารบัฟเฟอร์และไม่มีโปรตีนอัลบูมินในซีรัมมนุษย์ (human serum albumin) เป็นส่วนประกอบ

อีเพรกซ์ชนิดบรรจุในกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (pre-filled syringes)

| ความเข้มข้นของ อีเพรกซ์ International Units | ไมโครกรัม | ปริมาตรต่อกระบอกฉีดยา (มิลลิลิตร) |
|--|-----------|--------------------------------------|
| 2,000 | 16.8 | 0.5 |
| 3,000 | 25.2 | 0.3 |
| 4,000 | 33.6 | 0.4 |
| 5,000 | 42.0 | 0.5 |
| 6,000 | 50.4 | 0.6 |
| 8,000 | 67.2 | 0.8 |
| 10,000 | 84.0 | 1.0 |
| 20,000 | 168.0 | 0.5 |
| 30,000 | 252.0 | 0.75 |
| 40,000 | 336.0 | 1.0 |

สำหรับตัวยาไม่สำคัญ ดูหัวข้อ *รายการตัวยาไม่สำคัญ*

คุณสมบัติทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

อีเพรกซ์ มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะโลหิตจางชนิดที่เกิดจากภาวะไตวายเรื้อรังในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis)

อีเพรกซ์ มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะโลหิตจางรุนแรงที่เกิดจากความผิดปกติของไตในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการทางคลินิกและยังไม่ได้รับการล้างไต

อีเพรกซ์ มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะโลหิตจางและลดความจำเป็นของการถ่ายเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคมะเร็งชนิด non-myeloid malignancies ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

อีเพรกซ์ มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่รักษาโดยใช้ยาซีโดวูดีน และผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนอีริโทรโพอเอติน (erythropoietin) ในร่างกายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 มิลลิวินิตต่อมิลลิลิตร

อีเพรกซ์ มีข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่สำหรับเพิ่มความสะดวกในการเก็บเลือดในผู้ป่วยที่ต้องการเตรียมเลือดของตนเอง (autologous blood collection) ไว้ก่อนการผ่าตัดที่กำหนดวันผ่าตัดไว้ล่วงหน้า และลดความเสี่ยงในการได้รับถ่ายเลือดจากผู้อื่น (allogenic blood transfusion) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางในระดับปานกลาง (ผู้ป่วยที่มีค่าฮีมาโทคริตระหว่าง 33-39% มีฮีโมโกลบิน 10-13 กรัมต่อเดซิลิตร [6.2-

8.1 มิลลิโมลต่อลิตร] และไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก) ในผู้ที่กำหนดวันผ่าตัดใหญ่ไว้ล่วงหน้าแล้ว และคาดว่าจะต้องการเลือดในปริมาณที่มากกว่าปริมาณที่จะเก็บได้จากกระบวนการ autologous blood collection โดยไม่ใช้อีเพรกซ์ อย่างไรก็ตาม ควรใช้วิธีนี้เฉพาะในกรณีที่ไม่มีกระบวนการเก็บเลือดของผู้ป่วยล่วงหน้าหรือเก็บได้ไม่เพียงพอสำหรับการผ่าตัดใหญ่ที่ต้องการเลือดปริมาณมาก (ปริมาณเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ยูนิตในผู้หญิง หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ยูนิตในผู้ชาย)

อีเพรกซ์ มีข้อบ่งใช้สำหรับเสริมกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) ในช่วงขณะผ่าตัดเพื่อลดโอกาสที่ต้องได้รับเลือดจากบุคคลอื่นและลดการเกิดภาวะโลหิตจางหลังผ่าตัดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่มีภาวะการขาดธาตุเหล็กโดยเฉพาะในการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูกที่ไม่เร่งด่วน โดยการใช้จะจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางปานกลาง (เช่น มีค่าฮีโมโกลบิน 10-13 กรัมต่อเดซิลิตร) ซึ่งไม่ได้ทำการเก็บเลือดตนเองไว้ก่อนและคาดว่าจะมีการเสียเลือดในระดับปานกลาง (900-1800 มิลลิลิตร)

ยาอีเพรกซ์มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจาง (ความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน ≤ 10 ก./ดล.) ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคไมอีโลดิสพลาสติกซินโดรม (myelodysplastic syndromes, MDS) ที่มีความเสี่ยงต่ำหรือปานกลาง-1 ซึ่งมีระดับอีริโทรโพอิตินในซีรัมต่ำ (< 200 mU/มล.)

ขนาดและวิธีการบริหารยา

ข้อควรพิจารณาโดยทั่วไปในการบริหารยา

อีเพรกซ์ อาจจะทำให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

หลักการให้ยาจะคล้ายกับวิธีการให้ยาฉีดทั่ว ๆ ไป โดยควรตรวจดูยาฉีดว่ามีอนุภาคปะปน หรือการเปลี่ยนสีของสารละลายก่อนที่จะให้ยา ห้ามเขย่าเพราะการเขย่าจะทำให้ไกลโคโปรตีนสลายตัวจนอาจทำให้ฤทธิ์การรักษาหมดไปได้

กระบอกฉีดยาที่บรรจุอีเพรกซ์แต่ละอันมีไว้สำหรับใช้ครั้งเดียวเท่านั้น ควรให้อีเพรกซ์เพียงหนึ่งโดสจากกระบอกฉีดยาแต่ละอัน

อีเพรกซ์ ชนิดกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดสำหรับใช้ครั้งเดียวจะไม่มีส่วนผสมของสารกันเสีย ดังนั้น ห้ามใช้ยาที่เหลืออยู่ในกระบอกฉีดยาซ้ำ ให้ทิ้งยาส่วนที่เหลือทั้งหมด

การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ควรฉีดอีเพรกซ์อย่างช้า ๆ โดยใช้เวลาอย่างน้อย 1-5 นาที ขึ้นกับขนาดยาทั้งหมดที่ให้

ในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาต่อการรักษาโดยมีอาการคล้ายเป็นไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms) ควรฉีดในอัตราที่ช้าลง

ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (haemodialysis) การฉีดแบบโบลัส (bolus) อาจทำได้ในระหว่างการล้างไต (dialysis) โดยให้ยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านทางสายล้างไต (dialysis line) หรือเมื่อล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมเสร็จแล้วก็สามารถให้ยาผ่านทางเส้นล้างไต (fistula needle tubing) ได้ตามด้วยสารละลายน้ำเกลือไอโซโทนิค (isotonic saline) 10 มิลลิลิตร เพื่อกลั้วสาย และเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ได้เข้าไปสู่กระแสเลือดในระดับที่พอใจ

อีเพรกซ์ ไม่ควรให้โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) หรือผสมกับยาอื่น

การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ปริมาณที่มากที่สุดในการฉีดแต่ละตำแหน่งควรเป็น 1 มิลลิลิตร ถ้าในกรณีที่ต้องฉีดปริมาณมากกว่านี้ให้พิจารณาฉีดในตำแหน่งอื่นเพิ่ม

ตำแหน่งที่ควรฉีด ได้แก่ ต้นแขนหรือขา หรือผนังหน้าท้อง

ในสถานการณ์ที่แพทย์ลงความเห็นว่าคุณป่วยหรือผู้ดูแลสามารถฉีดอีเพรกซ์เข้าใต้ผิวหนังได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับขนาดยาและวิธีการบริหารยาที่เหมาะสม

ขนาดยา

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง หากมีช่องทางให้ยาทางหลอดเลือดดำอยู่แล้ว (ใต้แก้ม ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม) ควรให้ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ แต่หากยังไม่มีช่องทางให้ยาทางหลอดเลือดดำ (ใต้แก้ม ผู้ป่วยที่ยังไม่ได้เข้ารับการล้างไตและผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง) ก็สามารถฉีดยาอีเพรกซ์เข้าใต้ผิวหนังได้

เป้าหมายค่าความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในผู้ใหญ่ควรอยู่ในช่วง 10-12 กรัมต่อเดซิลิตร (6.2-7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) และในเด็กควรอยู่ในช่วง 9.5-11 กรัมต่อเดซิลิตร (5.9-6.8 มิลลิโมลต่อลิตร)

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ควรรักษาระดับของฮีโมโกลบินให้ไม่เกินขีดจำกัดบน (upper limit) ของช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน (ดูหัวข้อ *ค่าเตือนและข้อควรระวัง, ผู้ป่วยไตวาย*)

เมื่อเปลี่ยนแปลงวิธีการบริหารยา ควรให้ยาในขนาดเดิมและค่อย ๆ ปรับเพื่อรักษาระดับของฮีโมโกลบินให้อยู่ในช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่ต้องการ

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน ถ้าระดับของฮีโมโกลบินไม่เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.62 มิลลิโมลต่อลิตร) ต่อเดือน ควรเพิ่มขนาดของอีเพรกซ์ขึ้น

การเพิ่มของฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจะไม่สามารถสังเกตเห็นได้ในระยะเวลาต่ำกว่า 2 สัปดาห์ และอาจต้องใช้เวลา 6-10 สัปดาห์ในผู้ป่วยบางราย

เมื่อความเข้มข้นของฮีโมโกลบินอยู่ในช่วงที่ต้องการแล้ว ควรลดขนาดของยาลงประมาณ 25 IU ต่อกิโลกรัม เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่มากเกินไป ควรลดขนาดของยาลงเมื่อระดับฮีโมโกลบินถึงระดับ 12 กรัมต่อเดซิลิตร

ในการลดขนาดยาอาจทำได้โดยการลดจำนวนครั้งที่ให้อีเพรกซ์ต่อสัปดาห์ หรือลดขนาดยาที่ฉีดในแต่ละครั้ง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (Adult Hemodialysis Patients)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม หากมีช่องทางให้ยาทางหลอดเลือดดำอยู่แล้วก็ควรให้ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

การรักษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้:

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)

ให้ยา 50 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

หากจำเป็นต้องปรับขนาดยา ควรเพิ่มในขนาด 25 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในช่วงระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งระดับของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึงช่วงความเข้มข้นที่ต้องการ (10-12 กรัมต่อเดซิลิตร [6.2-7.5 มิลลิโมลต่อลิตร])

ในช่วงการรักษาระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)

ปรับขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อรักษาให้ระดับของฮีโมโกลบินอยู่ในช่วงที่ต้องการ โดยระดับของฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 10-12 กรัมต่อเดซิลิตร (6.2-7.5 มิลลิโมลต่อลิตร)

ขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังควรพิจารณาเป็นราย ๆ โดยขนาดยารวมต่อสัปดาห์ที่แนะนำควรอยู่ระหว่าง 75-300 IU ต่อกิโลกรัม

จากข้อมูลที่มีอยู่ในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินที่ก่อนรักษา (ก่อนรักษา) น้อยกว่า 6 กรัมต่อเดซิลิตรหรือน้อยกว่า 3.7 มิลลิโมลต่อลิตร มักจะต้องได้รับขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องในขนาดที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินที่ก่อนรักษา มากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรหรือมากกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (Pediatric Haemodialysis Patients)

การรักษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้:

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)

ให้ยา 50 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ให้โดยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

หากจำเป็น การปรับขนาดยาควรเพิ่มในขนาด 25 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในช่วงระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งระดับของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึงช่วงความเข้มข้นที่ต้องการ (9.5-11 กรัมต่อเดซิลิตร [5.9-6.8 มิลลิโมลต่อลิตร])

ในช่วงการรักษาระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)

ควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินอยู่ในช่วงความเข้มข้นที่ต้องการระหว่าง 9.5-11 กรัมต่อเดซิลิตร (5.9 ถึง 6.8 มิลลิโมลต่อลิตร)

โดยทั่วไป เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ต้องการขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องมากกว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 30 กิโลกรัมและผู้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องหลังจากให้ยาไปแล้ว 6 เดือนเป็นดังนี้

| น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) | ขนาดยา (IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์) | |
|-----------------------|--|---------------------------------|
| | มาตรฐาน | ขนาดยาทั่วไปในการรักษาต่อเนื่อง |
| < 10 | 100 | 75-150 |
| 10-30 | 75 | 60-150 |
| > 30 | 33 | 30-100 |

จากข้อมูลที่มีอยู่ ชี้แนะให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินเริ่มต้นต่ำมากๆ (ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 6.8 กรัมต่อเดซิลิตร [4.2 มิลลิโมลต่อลิตร]) อาจจะต้องให้ขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องมากกว่าผู้ป่วยที่มีฮีโมโกลบินเริ่มต้นสูงกว่า (ฮีโมโกลบินมากกว่า 6.8 กรัมต่อเดซิลิตร [4.2 มิลลิโมลต่อลิตร])

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (Adult Peritoneal Dialysis Patients)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งไม่มีช่องทางให้ยาทางหลอดเลือดดำสามารถฉีดยา อาจให้อีเพรกซ์โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังได้

การรักษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้:

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)

ให้ยา 50 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 2 ครั้งต่อสัปดาห์

หากจำเป็น การปรับขนาดยาควรเพิ่มในขนาด 25 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ในช่วงระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งระดับของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึงช่วงความเข้มข้นที่ต้องการ (10-12 กรัมต่อเดซิลิตร [6.2-7.5 มิลลิโมลต่อลิตร])

ในช่วงการรักษาระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)

ขนาดยาปกติที่ให้เพื่อที่จะรักษาช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินให้อยู่ระหว่าง 10-12 กรัมต่อเดซิลิตร (6.2-7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) จะมีขนาดยาอยู่ระหว่าง 25-50 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในการฉีดยา 2 ครั้งเท่าๆ กัน

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (Pediatric Peritoneal Dialysis Patients)

การรักษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้:

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)

ให้ยา 50 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ให้โดยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

หากจำเป็น การปรับขนาดยาควรเพิ่มในขนาด 25 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในช่วงระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งได้ช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่ต้องการ (9.5-11 กรัมต่อเดซิลิตร [5.90-6.83 มิลลิโมลต่อลิตร])

ในช่วงการรักษาระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)

โดยทั่วไป เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ต้องการขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องมากกว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 30 กิโลกรัมและผู้ใหญ่ ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าขนาดยาในการรักษาต่อเนื่องหลังจากให้ยาไปแล้ว 6 เดือนเป็นดังนี้

| น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) | ขนาดยา (IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์) | |
|-----------------------|--|--------------------------|
| | มัธยฐาน | ขนาดยาต่อเนื่องโดยทั่วไป |
| < 10 | 100 | 75-150 |
| 10-30 | 75 | 60-150 |
| > 30 | 33 | 30-100 |

ข้อมูลที่มีอยู่ ชี้แนะให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีค่าเริ่มต้นของฮีโมโกลบินน้อยกว่า 6.8 กรัมต่อเดซิลิตร (4.2 มิลลิโมลต่อลิตร) อาจต้องการขนาดยาต่อเนื่องในการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเริ่มต้นของฮีโมโกลบินมากกว่า 6.8 กรัมต่อเดซิลิตร (4.2 มิลลิโมลต่อลิตร)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ในระยะก่อนที่จะต้องได้รับการล้างไต (ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย)

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่ยังไม่ได้รับการล้างไต ซึ่งไม่มีช่องทางให้ยาทางหลอดเลือดดำ อาจให้อีเพรกซ์โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังได้

การรักษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้:

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)

ให้ยา 50 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

หากจำเป็น การปรับขนาดยาควรเพิ่มในขนาด 25 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในช่วงระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จนกระทั่งระดับของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึงช่วงความเข้มข้นที่ต้องการ (10-12 กรัมต่อเดซิลิตร (6.2-7.5 มิลลิโมลต่อลิตร))

ในช่วงการรักษาระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)

ขนาดยาปกติที่ให้เพื่อที่จะรักษาระดับของฮีโมโกลบินให้อยู่ในช่วงความเข้มข้นที่ต้องการ คือ ขนาดยา ระหว่าง 17-33 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 200 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ระหว่างช่วงการรักษาต่อเนื่อง สามารถให้ยาอีเพรกซ์ ได้ทั้งแบบ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และในกรณีฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ให้ยา 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ก็ได้

ควรมีการปรับขนาดยาและเวลาที่ให้ยาที่เหมาะสมเพื่อรักษาค่าฮีโมโกลบินให้อยู่ในระดับที่ต้องการ: ค่า Hb อยู่ระหว่าง 10-12 กรัมต่อเดซิลิตร (6.2 – 7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) การขยายช่วงเวลาการให้ยาอาจจำเป็นต้องมีการเพิ่มขนาดยา

ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 150 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์, 240 IU ต่อกิโลกรัม (สูงสุด 20,000 IU) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ 480 IU ต่อกิโลกรัม (สูงสุด 40,000 IU) 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์

ผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคมะเร็ง

ควรให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่ต้องการควรอยู่ที่ 10-12 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) ในทั้งผู้ชายและผู้หญิง และไม่ควรมากกว่านั้น

ควรให้ยา อีเพรกซ์ อย่างต่อเนื่องไปจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไปแล้ว 1 เดือน อย่างไรก็ตาม ควรมีการประเมินซ้ำเป็นระยะๆ ถึงความต้องการในการให้อีเพรกซ์ ต่อไป

ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับรักษาภาวะโลหิตจาง คือ ควรให้อีเพรกซ์ขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

หรืออาจจะให้อีเพรกซ์ ที่ขนาดเริ่มต้นที่ 40,000 IU โดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง

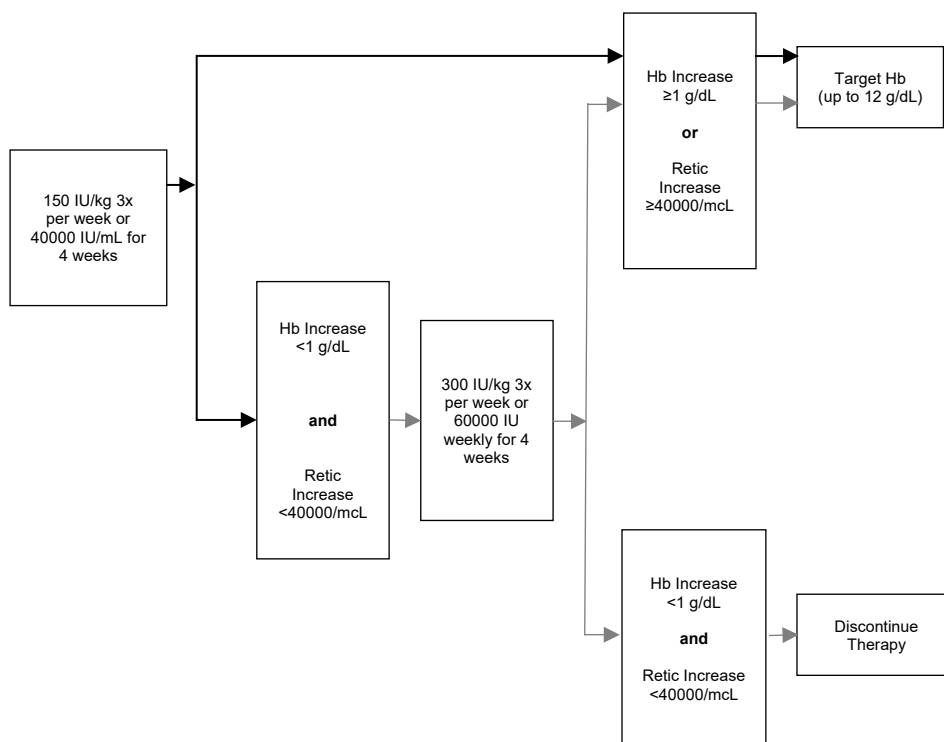
ถ้าหลังจาก 4 สัปดาห์ของการให้ยาในขนาดเริ่มต้น ไม่ควรเปลี่ยนแปลงขนาดยา ถ้าพบว่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.6 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือค่าจำนวนเรติคิวโลไซต์ (reticulocyte count) เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 40,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรจากก่อนรักษา

ถ้าหลังจาก 4 สัปดาห์ของการให้ยาในขนาดเริ่มต้น พบว่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.6 มิลลิโมลต่อลิตร) และค่าจำนวนเรติคิวโลไซต์ เพิ่มขึ้นไม่ถึง 40,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรจากก่อนรักษา โดยไม่มีการให้เม็ดเลือดแดง ขนาดของยาควรจะเพิ่มขึ้นถึง 300 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 60,000 IU โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ถ้าหลังจากการให้ยา 4 สัปดาห์ของการเพิ่มการรักษาเป็น 300 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 60,000 IU โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ไม่ควรเปลี่ยนแปลงขนาดยา ถ้าค่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 กรัมต่อเดซิลิตร (มากกว่าเท่ากับ 0.6 มิลลิโมลต่อลิตร) หรือค่าจำนวนเรติคิวโลไซต์ เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 40,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร)

ถ้าหลังจากการให้ยา 4 สัปดาห์ของการเพิ่มการรักษาเป็น 300 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 60,000 IU โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แล้วค่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.6 มิลลิโมลต่อลิตร) และค่าจำนวนเรติคิวโลไซต์ เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 40,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรจากก่อนรักษา แสดงว่าไม่น่าจะมีการตอบสนองต่อยา และควรหยุดการรักษา

แผนภาพของขนาดยาที่แนะนำเป็นดังนี้



ควรหลีกเลี่ยงไม่ให้ อัตราการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.6 มิลลิโมลต่อลิตร) ต่อ 2 สัปดาห์ หรือ 2 กรัมต่อเดซิลิตร (1.25 มิลลิโมลต่อลิตร) ต่อเดือน หรือระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร (มากกว่า 8.1 มิลลิโมลต่อลิตร) ถ้าระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.6 มิลลิโมลต่อลิตร) ต่อ 2 สัปดาห์ หรือ 2 กรัมต่อเดซิลิตร ต่อเดือน หรือฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นจนถึง 12 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) ควรลดขนาดยาอีเพอริกซ์ลงประมาณ 25-50% โดยขึ้นอยู่กับอัตราการเพิ่มของฮีโมโกลบิน ถ้าฮีโมโกลบินเกิน 12 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) ให้หยุดการรักษาชั่วคราว จนกระทั่งระดับฮีโมโกลบินลดลงต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) และเริ่มให้การรักษาอีกครั้งด้วยอีเพอริกซ์ ในขนาดยาที่ต่ำกว่า 25% ของขนาดยาที่เคยได้รับ

ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็ง

มีรายงานจากศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์ถึงการใช้อีเพอริกซ์ ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีอายุระหว่าง 6 เดือน ถึง 18 ปี และได้รับการรักษาด้วยอีเพอริกซ์ ในขนาด 25-300 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยาฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 3-7 ครั้ง พบว่ามีผลเพิ่มระดับของฮีโมโกลบินและลดความต้องการการถ่ายเลือดได้

มีการประเมิน Epoetin alfa 600 IU/kg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็ง (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก กลุ่มผู้ป่วยเด็ก)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยาซีโดวูดีน

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยาซีโดวูดีน

ก่อนที่จะให้อีเพอริกซ์ แนะนำให้ทำการตรวจหาระดับ endogenous serum erythropoietin ก่อนให้เลือดจากข้อมูลพบว่าถ้าระดับ endogenous serum erythropoietin ของผู้ป่วยมีค่ามากกว่า 500 มิลลียูนิตต่อมิลลิลิตร มักไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาด้วย อีเพอริกซ์

การรักษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ดังนี้:

ในช่วงการปรับระดับฮีโมโกลบิน (correction phase)

ให้ยาในขนาด 100 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ให้โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 8 สัปดาห์

ถ้าผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ (กล่าวคือ ในการลดความต้องการของการถ่ายเลือด หรือ การเพิ่มของระดับฮีโมโกลบิน) หลังจากการรักษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ไปแล้วสามารถเพิ่มขนาดยาของอีเพรกซ์ได้ การเพิ่มขนาดยาควรเพิ่มอีก 50-100 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในช่วงระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ถ้าการให้อีเพรกซ์ขนาด 300 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์แล้ว ผลการตอบสนองยังไม่เป็นที่น่าพอใจ จะคาดได้ว่า การตอบสนองต่อการรักษาด้วย อีเพรกซ์ในผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่เพิ่มขึ้นอีก ถึงแม้ว่าจะใช้ขนาดยาสูงขึ้นกว่านี้ก็ตาม

ในช่วงการรักษาระดับฮีโมโกลบิน (maintenance phase)

หลังจากที่การรักษาให้ผลเป็นที่น่าพอใจ ควรจะมีการปรับขนาดยาให้สามารถรักษาระดับของฮีมาโทคริตให้อยู่ในช่วง 30-35% ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับหลาย ๆ ปัจจัย เช่น ขนาดยาของซิโดวูดินที่ใช้ และการมีการติดเชื้อหรือการอักเสบในระหว่างที่ได้รับการรักษา ถ้าฮีมาโทคริตมีค่ามากกว่า 40% ควรหยุดให้ยาจนกระทั่งระดับฮีมาโทคริตลดลงมาที่ 36% เมื่อจะทำการให้ยาใหม่ ขนาดยาที่ให้ควรลดลง 25% และจากนั้นปรับขนาดยาเพื่อให้ระดับฮีมาโทคริตอยู่ในระดับที่ต้องการ

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยาซิโดวูดิน ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินไม่ควรเกิน 12 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5 มิลลิโมลต่อลิตร)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ต้องการเก็บเลือดของตนเองไว้ใช้ในการผ่าตัด (Adult surgery patients in an autologous pre-donation program)

ควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยให้อีเพรกซ์หลังจากจบกระบวนการของการบริจาคเลือดในแต่ละครั้ง

ผู้ป่วยภาวะโลหิตจางในระดับเล็กน้อย (มีฮีมาโทคริตเท่ากับ 33-39% และ/หรือ มีฮีโมโกลบินเท่ากับ 10-13 กรัมต่อเดซิลิตร (6.2-8.1 มิลลิโมลต่อลิตร)) ที่ต้องการเก็บเลือด (มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ยูนิต) ก่อนการผ่าตัด ควรรักษาด้วยอีเพรกซ์ ขนาด 600 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด

ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่ต้องการการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงมากนักอาจใช้ขนาดยาประมาณ 150-300 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ซึ่งพบว่าขนาดยาดังกล่าวเพียงพอต่อการบริจาคเลือดก่อนการผ่าตัด โดยไม่ทำให้ค่าฮีมาโทคริตลดลงในเวลาต่อมา

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เตรียมตัวผ่าตัด โดยไม่ได้เก็บเลือดสำหรับตนเอง (Adult Perisurgery patients without autologous blood donation)

ควรให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ขนาดยาที่แนะนำคือ ควรให้อีเพรกซ์ขนาด 600 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด คือที่ 21 วัน 14 วัน และ 7 วันก่อนวันผ่าตัด และในวันที่ผ่าตัดอีก 1 ครั้ง

ในกรณีที่จำเป็นต้องลดช่วงเวลาก่อนการผ่าตัดเหลือน้อยกว่า 3 สัปดาห์ ขนาดที่แนะนำคือ 300 IU ต่อ กิโลกรัม ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 10 วันติดต่อกันก่อนถึงวันที่จะผ่าตัด และให้ยาอีก 1 ครั้ง ในวันที่ผ่าตัด และให้ยาต่อไปอีก 4 วันหลังจากวันที่ผ่าตัด ส่วนขนาดยา 300 IU ต่อ กิโลกรัมต่อวัน เป็นขนาดที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 13 กรัมต่อเดซิลิตร (8.1 มิลลิโมลต่อ

ลิตร) ถ้าระดับของฮีโมโกลบินอยู่ที่ 15 กรัมต่อเดซิลิตรหรือสูงกว่านั้น ควรหยุดการใช้อีเพรกซ์ และไม่ควรรักษาเพิ่มอีก

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเอ็มดีเอสที่มีความเสี่ยงต่ำหรือปานกลาง-1

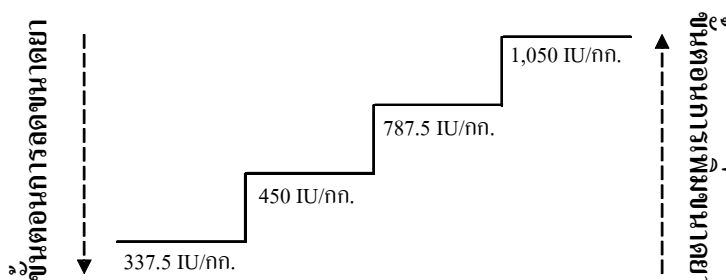
ควรใช้วิธีการให้ยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ควรให้ยาอีเพรกซ์แก่ผู้ป่วยที่เป็นโรคเอ็มดีเอสที่มีความเสี่ยงต่ำหรือปานกลาง-1 ร่วมกับภาวะโลหิตจาง (เช่น มีความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน ≤ 10 ก./ดล. (6.2 มิลลิโมล/ล.))

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือยาอีเพรกซ์ขนาด 450 IU/กก. (ขนาดยาทั้งหมดในขนาดสูงสุดคือ 40,000 IU) โดยให้เข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง

แนะนำให้มีการประเมินการตอบสนองในสัปดาห์ที่ 8 หากไม่มีการตอบสนองของเม็ดเลือดแดงหลังจาก 8 สัปดาห์ตามเกณฑ์ของ IWG 2006 (ดูหัวข้อที่ 5.1- คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ - ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก) และมีระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินต่ำกว่า 11 ก./ดล. (6.8 มิลลิโมล/ล.) ควรเพิ่มขนาดยาจาก 450 IU/กก. สัปดาห์ละครั้งเป็น 1,050 IU/กก. สัปดาห์ละครั้ง (ขนาดยาสูงสุดคือ 80,000 IU ต่อสัปดาห์)

ควรปรับเปลี่ยนขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อรักษาความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในช่วงเป้าหมาย 10 ก./ดล. ถึง 12 ก./ดล. (6.2 ถึง 7.5 มิลลิโมล/ล.) ดูแผนภาพด้านล่างสำหรับแนวทางการปรับขนาดยาที่ละชั้น ควรหยุดยาอีเพรกซ์หรือลดขนาดยาเมื่อมีระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเกินกว่า 12 ก./ดล. (7.5 มิลลิโมล/ล.) เมื่อมีการลดขนาดยา หากความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดลง ≥ 1 ก./ดล. ควรเพิ่มขนาดยา



ควรหลีกเลี่ยงระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินไม่ให้เกินกว่า 12 ก./ดล. (7.5 มิลลิโมล/ล.)

ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

การรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะโลหิตจางชนิดที่เกิดจากเคมีบำบัด

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของอีเพรกซ์ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเคมีบำบัด

การรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาโดยใช้ยาซีโดวูดีน

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของ อีเพรกซ์ ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาโดยใช้ยาซีโดวูดีน

การรักษาผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดในโปรแกรมการบริจาคเลือดให้ตนเองก่อนผ่าตัด

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของอีเพรกซ์ ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดในโปรแกรมการบริจาคเลือดให้ตนเองก่อนผ่าตัด

การรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีกำหนดการในการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของอีเพรกซ์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีกำหนดการในการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก

ขนาดยาในผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

การเลือกและปรับขนาดยาสำหรับผู้สูงอายุ ควรพิจารณาเป็นราย ๆ เพื่อให้ถึงและรักษาระดับความเข้มข้นของซีโมโกลบินให้อยู่ในช่วงที่ต้องการ

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงที่เกิดผ่านแอนติบอดี (antibody-mediated Pure Red Cell Aplasia (PRCA)) จากการให้ผลิตภัณฑ์ยาอีริโทรโพอเอตินใด ๆ ไม่ควรได้รับอีเพรกซ์หรือยาอีริโทรโพอเอตินตัวอื่น ๆ (ดูหัวข้อ *คำเตือนและข้อควรระวัง - ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง*)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยาอีโพอเอติน แอลฟา หรือ ส่วนประกอบของตำรับยา

ควรปฏิบัติตามข้อห้ามใช้ทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับโปรแกรมการบริจาคเลือดให้ตนเองก่อนผ่าตัด (autologous blood predonation programs) ในผู้ป่วยที่ได้รับอีเพรกซ์

ห้ามใช้อีเพรกซ์ในผู้ป่วยที่จะต้องเข้ารับการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก ที่ไม่ได้มีการเก็บเลือดของตนเองไว้ใช้ล่วงหน้า ในผู้ป่วยที่เป็นโรครุนแรงเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ (coronary) หลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial) โรคเกี่ยวกับหลอดเลือด carotid (carotid vascular disease) หรือโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดสมอง (cerebral vascular disease) รวมทั้งผู้ป่วยที่เพิ่งมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด (myocardial infarction) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (cerebral vascular accident) มาก่อนหน้านี้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดที่มีเหตุผลใดก็ตามที่ทำให้ไม่สามารถได้รับการป้องกันด้วยการใช้ยาต้านกระบวนการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic prophylaxis) ได้อย่างเพียงพอ

คำเตือนและข้อควรระวัง

ความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยที่ได้รับอีเพรกซ์ ทุกรายควรได้รับการติดตามและควบคุมความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด ควรใช้อีเพรกซ์ ด้วยความระมัดระวังถ้าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษา ไม่ได้รับการรักษาอย่างเพียงพอ หรือควบคุมความดันโลหิตได้ไม่ดี

อาจจำเป็นต้องเริ่มให้ยาลดความดันโลหิตหรือเพิ่มขนาดของยาลดความดันโลหิตระหว่างที่รักษาด้วยอีเพรกซ์ ถ้าภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดไม่สามารถควบคุมได้ ให้หยุดการรักษาด้วยอีเพรกซ์

ภาวะวิกฤตความดันโลหิตสูง (hypertensive crisis) ที่มีอาการทางสมอง (encephalopathy) และอาการชักซึ่งต้องพบแพทย์ทันทีและได้รับการดูแลทางการแพทย์แบบเข้มงวด ที่เกิดขึ้นในระหว่างที่ใช้อีเพรกซ์ ในผู้ป่วยที่ก่อนหน้านี้เคยมีความดันโลหิตปกติหรือต่ำ ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษต่ออาการปวดศีรษะคล้ายไมเกรนที่เกิดแบบเฉียบพลันที่มีอาการปวดหัวแบบเจ็บแปลบ (sudden stabbing migraine-like headaches) เพราะอาจเป็นสัญญาณเตือนของภาวะวิกฤตความดันโลหิตสูง (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*)

ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (Pure Red Cell Aplasia)

ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงที่เกิดผ่านแอนติบอดี (Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA)) พบรายงานการเกิดหลังจากให้ยาอีโพอิติน (Epoetin)

มีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวบ่อยมากเช่นกันในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีที่รักษาด้วย ยาอินเตอร์เฟอรอน และไรบาวิริน เมื่อได้รับยากระตุ้นกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง (Erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) ควบคุมไปด้วย ทั้งนี้ ESAs ไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางที่เกี่ยวข้องกับโรคไวรัสตับอักเสบบี

ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่เข้ายาแล้วเกิดการสูญเสียประสิทธิภาพของยาทันที โดยสังเกตจากการลดลงของปริมาณฮีโมโกลบิน (1 ถึง 2 กรัมต่อเดซิลิตรต่อเดือน) ร่วมกับการต้องการการถ่ายเลือดเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับตรวจนับเรติคูลอไซต์ และตรวจสอบถึงสาเหตุทั่วไปอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดการไม่ตอบสนองต่อยา (เช่น การขาดธาตุเหล็ก โฟเลต หรือวิตามินบี 12 พิษจากอะลูมิเนียม การติดเชื้อหรือการอักเสบ การเสียเลือด การแตกของเม็ดเลือดแดง และภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดจากจุดเริ่มต้นใด ๆ) หากการตรวจนับเรติคูลอไซต์ที่ถูกปรับค่าสำหรับภาวะโลหิตจาง (กล่าวคือ reticulocyte "index") มีค่าน้อย (น้อยกว่า 20,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือน้อยกว่า 20,000 ต่อไมโครลิตร หรือต่ำกว่า 0.5%) โดยมีระดับเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวปกติ และถ้าไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ที่เข้ายาแล้วไม่ได้ผล ควรทำการตรวจ anti-erythropoietin antibodies และตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยการเกิด PRCA

ถ้าสงสัยว่า PRCA นี้เกิดจาก anti-erythropoietin antibodies ควรหยุดการให้ยาอีเพรกซ์ทันที และไม่ควรใช้ยากกลุ่ม ESA ตัวอื่น เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาข้ามกัน อาจพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยเมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น การให้เลือด

ข้อควรระวังโดยทั่วไป

ควรใช้อีเพรกซ์ด้วยความระมัดระวัง ในผู้ป่วยโรคลมชัก ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยชักมาก่อน หรือมีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการชัก เช่น การติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง และโรคมะเร็งที่กระจายมายังสมอง

ควรใช้อีเพรกซ์ด้วยความระมัดระวัง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยของอีเพรกซ์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ การใช้อีเพรกซ์ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอาจเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นกว่าปกติ เนื่องจากเมแทบอลิซึมของยาที่ลดลง

พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic vascular events, TVEs) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ ESAs (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) ซึ่งรวมถึงการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง และภาวะสิ่งหลุดอุดตันหลอดเลือด (embolism) (โดยบางรายอาจถึงแก่ชีวิต) เช่น ภาวะหลอดเลือด

ดำสวนลึกมีลิ่มเลือด (deep vein thrombosis) ภาวะสิ่งหลุดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด (pulmonary emboli) ภาวะหลอดเลือดที่จอตามีลิ่มเลือด (retinal thrombosis) และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด (myocardial infarction) นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accidents) (ได้แก่ ภาวะสมองตายเหตุขาดเลือด (cerebral infarction) ภาวะเลือดออกในสมอง (cerebral haemorrhage) และ ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attacks))

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะ VTEs ควรได้รับการประเมินถึงผลดีและผลเสียที่จะได้รับจากการใช้อีเพรกซ์อย่างรอบคอบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ VTEs อยู่แล้ว

ในผู้ป่วยทุกราย ควรติดตามความเข้มข้นของฮีโมโกลบินอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะลิ่มเลือด (thromboembolic events) และผลลัพธ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดที่อาจถึงแก่ชีวิต เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาในขณะที่ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินมากเกินกว่าช่วงที่กำหนดสำหรับข้อบ่งใช้นั้น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาอีเพรกซ์ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับเลือด (hematologic diseases) (เช่น ภาวะโลหิตจางเหตุเลือดสลาย (hemolytic anemia) โรค sickle cell anemia โรคธาลัสซีเมีย)

เมื่อใช้อีเพรกซ์ อาจพบจำนวนของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นซึ่งมีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางกับขนาดของยาอีเพรกซ์ที่ให้ แต่ปริมาณยังอยู่ในช่วงค่าปกติ และจะลดลงเองขณะที่ให้การรักษาต่อไป นอกจากนี้ มีรายงานภาวะเกล็ดเลือดเกิน (thrombocytopenia) สูงกว่าค่าปกติ ควรตรวจระดับเกล็ดเลือดอย่างสม่ำเสมอในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการรักษา

สาเหตุอื่นของโลหิตจาง (การขาดธาตุเหล็ก โฟเลต หรือวิตามินบี 12 พิษจากอะลูมิเนียม การติดเชื้อหรือการอักเสบ การเสียเลือด ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก และภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดจากจุดเริ่มต้นใด ๆ) ควรทำการประเมินและให้การรักษาก่อนที่จะเริ่มให้อีเพรกซ์ และก่อนที่ตัดสินใจจะเพิ่มขนาดยา ส่วนใหญ่แล้วระดับ ferritin จะค่อย ๆ ลดลงเมื่อค่า packed cell volume (PCV) เพิ่มขึ้น เพื่อให้มั่นใจว่าเกิดการตอบสนองสูงสุดต่ออีเพรกซ์ ผู้ป่วยควรมีระดับธาตุเหล็กสะสมที่เพียงพอและ พิจารณาให้ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็กด้วยเมื่อจำเป็น ดังนี้:

- สำหรับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง แนะนำให้ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็ก ถ้าระดับ ferritin ในซีรัม ต่ำกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ขนาดของ elemental iron ชนิดรับประทาน 200-300 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ใหญ่ และ 100-200 มิลลิกรัมต่อวันในเด็ก)
- สำหรับผู้ป่วยมะเร็ง แนะนำให้ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็ก ถ้าระดับ transferrin saturation ต่ำกว่า 20% (ขนาดของ elemental iron ชนิดรับประทาน 200-300 มิลลิกรัมต่อวัน)
- สำหรับผู้ป่วยที่วางแผนจะบริจาคเลือดให้ตนเองก่อนผ่าตัด (autologous predonation program) ควรให้ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็ก (ขนาดของ elemental iron ชนิดรับประทาน 200 มิลลิกรัมต่อวัน) โดยเริ่มให้หลายสัปดาห์ก่อนที่จะบริจาคเลือดให้ตนเองเพื่อให้มีระดับธาตุเหล็กสะสมที่สูงพอก่อนที่จะเริ่มอีเพรกซ์ และให้ต่อเนื่องตลอดช่วงที่ได้รับอีเพรกซ์
- สำหรับผู้ป่วยที่มีกำหนดการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก (major elective orthopedic surgery) ควรให้ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็ก (ขนาดของ elemental iron ชนิดรับประทาน 200 มิลลิกรัมต่อวัน) ตลอดช่วงที่ได้รับอีเพรกซ์ ถ้าเป็นไปได้ควรพิจารณาให้ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็กตั้งแต่ก่อนที่จะเริ่มอีเพรกซ์ เพื่อให้มีระดับธาตุเหล็กสะสมที่เพียงพอ

พบอาการเริ่มแรกและการกำเริบของโรคพอร์ฟีเรีย (porphyria) ได้น้อยมาก ในผู้ป่วยที่ได้รับอีเพรกซ์ อย่างไรก็ตาม ควรใช้อีเพรกซ์อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคพอร์ฟีเรีย

การเกิดตุ่มพองและปฏิกิริยาการหลุดลอกเป็นแผ่นของผิวหนัง รวมถึงลักษณะผิวหนังแดงหลายรูป (erythema multiforme) และกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน/การตายแยกสลายของหนังกำพร้าเหตุพิษ (Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)) ได้มีการรายงานในผู้ป่วยที่

ได้รับการรักษาด้วยอีเพรกซ์จำนวนน้อยราย ให้หยุดการรักษาด้วยอีเพรกซ์ทันที ถ้าสงสัยว่าเกิดปฏิกิริยารุนแรงทางผิวหนัง เช่น SJS/TEN

ปลอกเข็มของกระบอกฉีดยาอีเพรกซ์มีส่วนประกอบของยางแห่งธรรมชาติ (อนุพันธ์ของลาเท็กซ์) ซึ่งอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ในผู้ที่ไวต่อลาเท็กซ์

ยากลุ่มกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (Erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) ไม่จำเป็นว่าจะต้องเท่าเทียมกัน ดังนั้น จึงควรให้ความสำคัญว่าการเปลี่ยนยาจาก ESA ตัวหนึ่งไปใช้ ESA อีกตัวหนึ่งควรได้รับการยินยอมจากแพทย์ที่ให้การรักษาเท่านั้น

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกจำนวน 5 การศึกษา มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมจำนวน 1,051 ราย ที่ศึกษาการใช้อีเพรกซ์ เพื่อลดการได้รับถ่ายเลือดจากบุคคลอื่น (allogenic blood transfusion) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจำนวน 745 รายซึ่งได้รับอีเพรกซ์ และผู้ป่วยจำนวน 306 รายได้รับยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับอีเพรกซ์ จำนวน 745 ราย มีผู้ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีจำนวน 432 ราย (58%) ขณะที่ผู้ที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 75 ปีมีจำนวน 175 ราย (23%) ไม่พบความแตกต่างของความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยาในผู้สูงอายุกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า ขนาดของการให้อีเพรกซ์ที่ต้องการในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเหมือนกันใน 4 การศึกษาที่ให้อายาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยโดยใช้แผนการให้อายาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง นั้นไม่เพียงพอที่จะบอกได้ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มต้องการใช้ยาในขนาดที่แตกต่างกันหรือไม่

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยทางคลินิกจำนวน 3 การศึกษา โดยเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ต้องได้รับการล้างไตทั้งหมดจำนวน 882 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 757 รายได้รับอีเพรกซ์ และจำนวน 125 รายได้รับยาหลอก จากผู้ป่วยที่ได้รับ อีเพรกซ์ จำนวน 757 รายมีผู้ป่วยจำนวน 361 ราย (47%) มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 100 ราย (13%) มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 75 ปี ไม่พบความแตกต่างระหว่างความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า การเลือกใช้ขนาดยาและปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุควรพิจารณาเป็นรายๆ ในแต่ละบุคคลเพื่อให้ช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเป็นไปตามที่ต้องการ (ดูหัวข้อ *ขนาดและวิธีการบริหารยา*)

จำนวนผู้ป่วยที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปีที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยเพื่อรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดจากโรคไตวายเรื้อรังระยะก่อนที่จะได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม การรักษาโรคมะเร็งโดยยาเคมีบำบัด และการใช้ยาซีโดวูดีน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ยังมีจำนวนไม่เพียงพอที่จะบอกได้ว่าผู้ป่วยสูงอายุมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือไม่

ผู้ป่วยไตวาย

การรักษาภาวะโลหิตจางที่แสดงอาการ (symptomatic anemia) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในผู้ใหญ่และเด็ก:

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับอีเพรกซ์ ควรได้รับการติดตามระดับฮีโมโกลบินอย่างสม่ำเสมอจนกระทั่งถึงระดับที่ต้องการ และตรวจเป็นระยะหลังจากนั้น

การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังควรมีค่าประมาณ 1 กรัมต่อเดซิลิตร (0.62 มิลลิโมลต่อลิตร) ต่อเดือน และไม่ควรมากกว่า 2 กรัมต่อเดซิลิตร (1.2 มิลลิโมลต่อลิตร) ต่อเดือน เพื่อที่จะลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง ควรลดขนาดยาลงเมื่อระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นถึง 12 กรัมต่อเดซิลิตร

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ควรรักษาระดับฮีโมโกลบินไม่ให้สูงเกินขีดจำกัดบนของช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่แนะนำไว้ในหัวข้อ *ขนาดและวิธีการบริหารยา* ซึ่งระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายที่ 13 กรัมต่อเดซิลิตรหรือมากกว่า อาจจะมีสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดโรคระบบเลือดและหัวใจรวมทั้งการเสียชีวิต

ผู้ป่วยบางรายที่มีการขยายช่วงเวลาระหว่างการให้อีเพรกซ์ (นานกว่า 1 สัปดาห์ต่อครั้ง) อาจไม่สามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินได้เพียงพอ (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา, คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) และอาจต้องเพิ่มขนาดยาอีเพรกซ์ ควรมีการติดตามระดับฮีโมโกลบินอย่างสม่ำเสมอ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีการตอบสนองของฮีโมโกลบินไม่เพียงพอต่อการรักษาด้วย ESA อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและมีอัตราการตายมากกว่าผู้ป่วยรายอื่นๆ

จากข้อมูลที่มีอยู่ในขณะนี้ พบว่าการให้อีเพรกซ์ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ยังไม่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม นั้นจะไม่ทำให้อัตราการเสื่อมของไตเร็วขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมพบการเกิดลิ่มเลือดที่ท่อล้างไต (shunt thromboses) ได้ โดยเฉพาะในรายที่มีแนวโน้มของภาวะความดันโลหิตต่ำหรือผู้ที่มีภาวะแทรกซ้อนของสายล้างไต arteriovenous fistula (เช่น การตีบ (stenoses) หรือหลอดเลือดโป่งพอง (aneurysms)) ในผู้ป่วยเหล่านี้แนะนำให้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (thrombosis prophylaxis) ด้วยการให้ยา เช่น อะเซทิลซาลิไซลิกแอซิด (acetylsalicylic acid) และการทำ shunt revision ตั้งแต่แรก

พบภาวะโพแทสเซียมสูงได้ในผู้ป่วยบางรายแต่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังควรได้รับการติดตามระดับอิเล็กโทรไลต์ในซีรัมเป็นระยะ ถ้าระดับโพแทสเซียมสูงขึ้น นอกจากการรักษาเพื่อลดระดับโพแทสเซียมแล้ว ควรพิจารณาหยุดอีเพรกซ์ จนกว่าระดับโพแทสเซียมจะกลับมาเป็นปกติ

ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยาอีเพรกซ์ จะมีการเพิ่มของค่า packed cell volume ซึ่งทำให้ต้องเพิ่มขนาดยาเฮพาริน ระหว่างการล้างไต ถ้ากระบวนการ heparinization ไม่เพียงพออาจทำให้ระบบที่ใช้สำหรับการล้างไต (dialysis system) เกิดการอุดตันได้

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเพศหญิงบางรายจะเริ่มกลับมามีประจำเดือนหลังจากได้รับการรักษาด้วยอีเพรกซ์ ควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ของการตั้งครรภ์และประเมินความจำเป็นในการคุมกำเนิด

ผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับอีเพรกซ์ ควรได้รับการตรวจวัดระดับฮีโมโกลบินอย่างสม่ำเสมอจนกระทั่งฮีโมโกลบินมีระดับคงที่ตามเป้าหมายที่ต้องการ และควรตรวจเป็นระยะ ๆ

ESAs เป็นโกรทแฟกเตอร์ที่มีหน้าที่หลักในการกระตุ้นการผลิตเม็ดเลือดแดง บนผิวเซลล์มะเร็งหลายชนิดอาจพบตัวรับของอีริโทรโพอเอติน ได้ การใช้ ESAs อาจมีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้เช่นเดียวกับการใช้โกรทแฟกเตอร์ทุกชนิด

การศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุม การใช้อีเพรกซ์ และ ESAs ชนิดอื่น ๆ แสดงให้เห็นว่า:

- ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลาม (advanced head and neck cancer) ที่ได้รับรังสีรักษาเมื่อได้รับ ESAs จนกระทั่งระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน สูงกว่า 14 กรัมต่อเดซิลิตร (8.7 มิลลิโมลต่อลิตร) จะมีการควบคุมของมะเร็งเฉพาะที่ (locoregional control) ลดลง
- ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer) ที่ได้รับเคมีบำบัด เมื่อได้รับ ESAs จนมีระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน 12-14 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5-8.7 มิลลิโมลต่อลิตร) จะมีอัตราการอยู่รอด (overall survival) ที่สั้นลงและมีการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเนื่องจากเกิด หลกามของโรคที่เวลา 4 เดือน
- ESA ตัวอื่น (ดาบีโพอเอติน แอลฟา) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต เมื่อให้ยาจนกระทั่งมีระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินอยู่ที่ 12 กรัมต่อเดซิลิตร (7.5 มิลลิโมลต่อลิตร) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามที่มีอาการกำเริบ (active malignant disease) ที่ไม่ได้รับรังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ESAs ไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

จากสิ่งที่ได้กล่าวไปข้างต้น การตัดสินใจให้การรักษาด้วย recombinant erythropoietin ควรได้รับการประเมินถึงข้อดีและความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย โดยตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วย บัณฑิตที่ควรคำนึงถึง ได้แก่: ชนิดของมะเร็งและระยะของโรค; ระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง; อายุขัย; สภาพแวดล้อมของผู้ป่วย; และความต้องการของผู้ป่วยเอง (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา, คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*)

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัด การใช้ยา ESA จะให้ผลกระทบต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ช้า โดยให้ผลหลังจากเวลาผ่านไปประมาณ 2-3 สัปดาห์ จนเห็นลักษณะของเม็ดเลือดแดงที่ถูกเหนี่ยวนำอิริโทรโพอेटิน ซึ่งเป็นตัวพิจารณาถึงความเหมาะสมในการให้การรักษาดด้วยอีเพรกซ์ (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการรักษาโดยการให้เลือด)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

ถ้าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ใช้อีเพรกซ์ ไม่ได้ผล หรือไม่เกิดการตอบสนอง ควรหาสาเหตุอื่นๆ ด้วยรวมทั้งควรพิจารณาว่าเป็นภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการขาดธาตุเหล็กหรือไม่

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เตรียมเก็บเลือดตนเองไว้ก่อนผ่าตัด (autologous pre-donation program)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับอีเพรกซ์ ควรได้รับการดูแลตามที่ระบุไว้ในหัวข้อค่าเดือนและข้อควรระวังพิเศษที่เกี่ยวข้องกับการเก็บเลือดตนเองไว้ก่อนผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การให้สารน้ำเพื่อชดเชยปริมาตรแก่ผู้ป่วยที่ได้รับอีเพรกซ์

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เข้ารับการผ่าตัดแต่ไม่ได้เตรียมเก็บเลือดตนเองไว้ก่อนผ่าตัด (without autologous blood donation)

ก่อนการผ่าตัดควรมีการจัดการกับเลือดตามหลักของ good blood management practice

ในผู้ป่วยที่มีกำหนดการเข้ารับการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก ควรได้รับการป้องกันการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic prophylaxis) อย่างเพียงพอ เพราะภาวะที่เกี่ยวกับลิ่มเลือดและหลอดเลือด (thrombotic and vascular events) อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้ว นอกจากนี้ ต้องระมัดระวังเป็นพิเศษสำหรับผู้ป่วยที่มีความเป็นไปได้ที่จะเกิด DVTs ยิ่งไปกว่านั้น ผู้ป่วยที่มีค่าฮีโมโกลบินที่ก่อนรักษา มากกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร (8.1 มิลลิโมลต่อลิตร) ที่ได้รับการรักษาด้วยอีเพรกซ์ อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด thrombotic/vascular events หลังจากผ่าตัด ดังนั้น จึงไม่ควรใช้อีเพรกซ์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่มีค่าฮีโมโกลบินที่ก่อนรักษา มากกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร (8.1 มิลลิโมลต่อลิตร)

ไม่แนะนำให้ใช้ อีเพรกซ์ ในผู้ป่วยที่จะเข้ารับการผ่าตัดที่มีค่าฮีโมโกลบินที่ก่อนรักษา มากกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร (8.1 มิลลิโมลต่อลิตร)

อันตรกิริยา

ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าการรักษาด้วยอีเพรกซ์ จะทำให้เมแทบอลิซึมของยาอื่นเปลี่ยนแปลงไป ยาที่มีผลลดการสร้างเม็ดเลือดแดงอาจจะมีผลทำให้ลดการตอบสนองต่ออีเพรกซ์

เนื่องจากยาไซโคลสปอริน จับกับเม็ดเลือดแดงได้ จึงอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ ถ้ามีการให้อีเพรกซ์ ร่วมกับไซโคลสปอริน ควรมีการตรวจวัดระดับยาไซโคลสปอรินในเลือด และพิจารณาปรับขนาดยาไซโคลสปอรินเมื่อระดับฮีมาโทคริตเพิ่มสูงขึ้น

ไม่มีหลักฐานระบุถึงอันตรกิริยาระหว่าง อีเพรกซ์ กับ G-CSF หรือ GM-CSF ที่เกี่ยวเนื่องกับการเปลี่ยนแปลงของระบบเลือดหรือการเพิ่มจำนวนของเซลล์เนื้องอกเมื่อศึกษาจากการตัดเนื้อเยื่อตัวอย่างไปตรวจในหลอดทดลอง (*in vitro*)

ผลของอีเพรกซ์ อาจเพิ่มขึ้นโดยการกระตุ้นของ hematinic agent กรณีที่ให้พร้อมกัน เช่น เฟอรัสซัลเฟต เมื่ออยู่ในภาวะขาดสารดังกล่าว

ในผู้ป่วยโรคกระดูกเรื้อรังด้านกระดูก การฉีดอีเพรกซ์ เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 40,000 IU ต่อ มิลลิเมตร ร่วมกับ การให้ทราสทูซูแมบ (ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของทราสทูซูแมบ

การตั้งครรภ์ การให้นมบุตรและภาวะเจริญพันธุ์

การตั้งครรภ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าการใช้อีโพเอทิน แอลฟา ในขนาดยาสูงประมาณ 20 เท่า ของขนาดยาต่อสัปดาห์ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ มีผลลดน้ำหนักของตัวอ่อนในครรภ์ ทำให้การสร้างกระดูก (ossification) ช้าลง และเพิ่มการเสียชีวิตของตัวอ่อน การเปลี่ยนแปลงนี้อาจเป็นสาเหตุทุติยภูมิ จากอัตราการเพิ่มของน้ำหนักของตัวแม่ที่ลดลงได้

ยังไม่มีการศึกษาอย่างเพียงพอและมีการควบคุมอย่างดีในสตรีมีครรภ์

ควรพิจารณาใช้อีเพรกซ์ ในระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่า จะได้รับประโยชน์จากการรักษา มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก, พิษต่อระบบสืบพันธุ์*)

การให้นมบุตร

อีริโทโพรเอทินสามารถตรวจพบได้ในน้ำนมแม่ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบว่า อีเพรกซ์ กระจายตัวในน้ำนมแม่หรือไม่ จึงควรใช้ยาอีเพรกซ์อย่างระมัดระวังในสตรีระยะให้นมบุตร

ไม่แนะนำให้ใช้อีเพรกซ์ ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีระยะให้นมบุตรที่ต้องการเตรียมเก็บเลือดตนเองไว้ก่อนผ่าตัด

ภาวะเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาผลของอีเพรกซ์ ต่อภาวะเจริญพันธุ์ของมนุษย์ (ดูหัวข้อ *ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก, พิษต่อระบบสืบพันธุ์*)

ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของอีเพรกซ์ ต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

อาการไม่พึงประสงค์

เนื้อหาตลอดส่วนนี้เป็นการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่ถูกพิจารณาว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีเหตุผลการใช้อีเพรกซ์ จากการประเมินอย่างครอบคลุมของข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ แต่ยังไม่สามารถระบุถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างน่าเชื่อถือว่าเป็นผลจากการใช้อีเพรกซ์ นอกจากนี้ เนื่องจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกมีการทำภายใต้สภาวะที่มีความแปรผันอย่างมาก อัตราของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบกับอัตราที่พบในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาชนิดอื่น และอาจจะไม่สะท้อนถึงอัตราที่พบได้ในเวชปฏิบัติ

สรุปข้อมูลความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดระหว่างการรักษาด้วยอีเพรกซ์ คือ การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตหรือทำให้โรคความดันโลหิตสูงที่เป็นอยู่แล้วรุนแรงขึ้น ซึ่งจะขึ้นกับขนาดยาที่ให้ (dose-dependent) ควรเฝ้าติดตามความดันโลหิตเป็นระยะโดยเฉพาะในช่วงที่เริ่มการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อยที่สุดระหว่างการรักษาด้วยอีเพรกซ์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก ได้แก่ อาการท้องเสีย อาการคลื่นไส้ การอาเจียน มีไข้ และอาการปวดศีรษะ อาจพบอาการป่วยคล้ายเป็นไข้หวัดใหญ่ (influenza-like illness) ได้ในช่วงที่เริ่มการรักษา

มีการรายงานถึงการเกิดภาวะคั่งของระบบทางเดินหายใจ (respiratory tract congestion) ซึ่งรวมถึงเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจากภาวะระบบทางเดินหายใจส่วนบนวม, คัดจมูก และคอหอยอักเสบส่วนบนอักเสบ (nasopharyngitis) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตที่ยังไม่เคยได้รับการล้างไตและมีการขยายช่วงเวลาการให้ยาอีเพรกซ์

ในผู้ป่วยที่ได้รับ ESAs จะมีอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic vascular events (TVEs)) เพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ *คำเตือนและข้อควรระวัง*)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions) ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (รวมถึงลมพิษ) ปฏิกิริยาแพ้ยาอย่างรุนแรง (anaphylactic reaction) และบวมน้ำคตไม่บวม (angioedema)

ภาวะวิกฤตความดันโลหิตสูง (hypertensive crisis) ที่มีอาการทางสมอง (encephalopathy) และอาการชักซึ่งต้องพบแพทย์ทันทีและได้รับการดูแลทางการแพทย์แบบเข้มงวด ที่เกิดขึ้นในระหว่างที่ใช้อีเพรกซ์ ในผู้ป่วยที่ก่อนหน้านี้เคยมีความดันโลหิตปกติหรือต่ำ ควรให้ความสนใจเป็นพิเศษต่ออาการปวดศีรษะคล้ายไมเกรนที่เกิดแบบเฉียบพลันที่มีอาการปวดหัวแบบเจ็บแปลบ (sudden stabbing migraine-like headaches) เพราะอาจเป็นสัญญาณเตือนของภาวะวิกฤตความดันโลหิตสูง

ประสบการณ์การศึกษาวิจัยทางคลินิก

จากการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือการรักษามาตรฐาน (standard of care) จำนวน 29 การศึกษาซึ่งมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยรวม 3,714 ราย ความปลอดภัยโดยรวมของอีเพรกซ์ ได้รับการประเมินในผู้ป่วยภาวะโลหิตจางจำนวน 2,238 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับอีเพรกซ์ จำนวน 228 ราย จากการศึกษา 4 การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ในจำนวนนี้มีการศึกษา 2 การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยระยะก่อนได้รับการล้างไตจำนวน 131 ราย และอีก 2 การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตอยู่จำนวน 97 ราย) ผู้ป่วยโรคมะเร็งจำนวน 1,404 ราย จากการศึกษาจำนวน 16 การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจำนวน 144 รายจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 4 การศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 147 รายจากการศึกษาในผู้ป่วยที่เก็บเลือดตนเองไว้ก่อน (autologous blood donation) จำนวน 2 การศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 213 รายจากการศึกษาในช่วงการเตรียมการก่อนผ่าตัด จำนวน 1 การศึกษา และผู้ป่วยจำนวน 102 ราย จากการศึกษาในผู้ป่วย MDS จำนวน 2 การศึกษา ผลข้างเคียงที่พบมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ในผู้ที่ได้อีเพรกซ์ จากการศึกษาดังกล่าว แสดงไว้ในตารางด้านล่าง

ตารางที่ 1. สรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของประชากรในการศึกษาทางคลินิกที่ใช้อีเพเรกซ์

| ระบบ/กลุ่มอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์ | ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------|---------------|------------|------------------|----------|----------------------------|------------|---|-------------|---------------|------------|--------|------------|
| | ผู้ป่วยระยะก่อน การล้างไต | | ผู้ป่วยล้างไต | | ผู้ป่วยโรคมะเร็ง | | ผู้ป่วยติดเชื้อเอช ไอวี | | ผู้ป่วยที่เตรียม เลือดไว้ให้ตนเอง (ABD) | | ผู้ป่วยผ่าตัด | | MDS | |
| | EPO | ยา หลอก | EPO | ยา หลอก | EPO | Non-ESA | EPO | ยา หลอก | EPO | Non- ESA | EPO | ยา หลอก | EPO | ยา หลอก |
| | N=131 | N=79 | N=97 | N=46 | N=1,404 | N=930 | N=144 | N=153 | N=147 | N=112 | N=213 | N=103 | N=102 | N=53 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disorders) | | | | | | | | | | | | | | |
| อาการคลื่นไส้ (Nausea) | 14 (11) | 10 (13) | 23 (24) | 13 (28) | 265 (19) | 193 (21) | 36 (25) | 39 (25) | 26 (18) | 11 (10) | 96 (45) | 46 (45) | 1 (<1) | NR |
| อาการท้องเสีย (Diarrhea) | 16 (12) | 8 (10) | 7 (7) | 4 (9) | 168 (12) | 102 (11) | 43 (30) | 51 (33) | 5 (3) | 7 (6) | 18 (8) | 12 (12) | 1 (<1) | 1 (2) |
| การอาเจียน (Vomiting) | 12 (9) | 6 (8) | 9 (9) | 8 (17) | 173 (12) | 134 (14) | 21 (15) | 24 (16) | 7 (5) | 1 (<1) | 36 (17) | 14 (14) | NR | NR |
| ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติบริเวณบริหารยา (General disorders and administration site conditions) | | | | | | | | | | | | | | |
| อาการหนาวสั่น (Chills) | 6 (5) | 2 (3) | 10 (10) | 3 (7) | 33 (2) | 32 (3) | 5 (3) | 14 (9) | 8 (5) | 4 (4) | 12 (6) | 1 (<1) | NR | NR |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|---------|-------|--------|----------|----------|---------|------------|-------|--------|---------|------------|----|----|
| อาการคล้ายเป็นไข้หวัดใหญ่ (Influenza like illness) | 1 (<1) | NR | 9 (9) | 6 (13) | 23 (2) | 10 (1) | 3 (2) | 1 (<1) | 4 (3) | 1 (<1) | 1 (<1) | NR | NR | NR |
| ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (Injection site reaction) | 14 (11) | 16 (20) | 1 (1) | NR | 42 (3) | 31 (3) | 14 (10) | 13 (9) | NR | 1 (<1) | 39 (18) | 19 (18) | NR | NR |
| มีไข้ (Pyrexia) | 4 (3) | 4 (5) | 9 (9) | 6 (13) | 189 (13) | 130 (14) | 61 (42) | 52 (34) | 7 (5) | 3 (3) | 37 (17) | 27 (26) | NR | NR |
| บวมน้ำบริเวณส่วนปลาย (Peripheral edema) | 9 (7) | 10 (13) | NR | NR | 72 (5) | 34 (4) | 7 (5) | 5 (3) | 2 (1) | 2 (2) | 14 (7) | 4 (4) | NR | NR |

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and nutrition disorders)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|-------|---------|-------|--------|--------|----|----|----|----|----|--------|----|----|
| ภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด (Hyperkalemia) | 3 (2) | 3 (4) | 10 (10) | 2 (4) | 2 (<1) | 2 (<1) | NR | NR | NR | NR | NR | 1 (<1) | NR | NR |
|--|-------|-------|---------|-------|--------|--------|----|----|----|----|----|--------|----|----|

ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---------|-------|---------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-----------|----|
| อาการปวดข้อ (Arthralgia) | 16 (12) | 6 (8) | 23 (24) | 3 (7) | 45 (3) | 43 (5) | 5 (3) | 11 (7) | 3 (2) | 3 (3) | 5 (2) | 3 (3) | NR | NR |
| อาการปวดกระดูก (Bone pain) | 1 (<1) | NR | 6 (6) | 1 (2) | 47 (3) | 26 (3) | 3 (2) | NR | NR | 1 (<1) | 1 (<1) | NR | 1 (<1) | NR |
| อาการปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia) | 3 (2) | 1 (1) | 6 (6) | NR | 46 (3) | 25 (3) | 8 (6) | 9 (6) | 2 (1) | 3 (3) | 2 (<1) | NR | NR | NR |
| ปวดแขนหรือขา (Pain in extremity) | 7 (5) | 7 (9) | 15 (15) | 2 (4) | 37 (3) | 19 (2) | 10 (7) | 13 (8) | 6 (4) | 2 (2) | 7 (3) | 4 (4) | NR | NR |

ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders)

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|--------|-------|-------|----|---------|--------|-------|-------|----|----|----|----|----|----|
| การชัก (Convulsion) | 1 (<1) | 2 (3) | 2 (2) | NR | 12 (<1) | 4 (<1) | 2 (1) | 2 (1) | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
|---------------------|--------|-------|-------|----|---------|--------|-------|-------|----|----|----|----|----|----|

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|---------|---------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|--------|-------|
| อาการปวดศีรษะ (Headache) | 22 (17) | 14 (18) | 33 (34) | 20 (43) | 98 (7) | 50 (5) | 28 (19) | 32 (21) | 17 (12) | 16 (14) | 25 (12) | 9 (9) | NR | NR |
| ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังประจัน (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) | | | | | | | | | | | | | | |
| ไอ (Cough) | 5 (4) | 1 (1) | 9 (9) | 8 (17) | 98 (7) | 66 (7) | 37 (26) | 22 (14) | 2 (1) | 2 (2) | 10 (5) | NR | NR | NR |
| ทางเดินหายใจคั่ง (Respiratory tract congestion) | NR | NR | 9 (9) | 2 (4) | NR | NR | 1 (<1) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and subcutaneous tissue disorders) | | | | | | | | | | | | | | |
| ผื่นผิวหนัง (Rash) ^a | 8 (6) | 6 (8) | 11 (11) | 2 (4) | 93 (7) | 47 (5) | 36 (25) | 19 (12) | 3 (2) | 2 (2) | 8 (4) | 2 (2) | NR | NR |
| ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular disorders) | | | | | | | | | | | | | | |
| ภาวะสิ่งหลุดอุดหลอดเลือด (Embolism) และภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด (thrombosis) ^b | 2 (2) | NR | 15 (15) | 2 (4) | 76 (5) | 33 (4) | 7 (5) | 1 (<1) | 6 (4) | 3 (3) | 18 (8) | 6 (6) | 1 (<1) | NR |
| ภาวะหลอดเลือดดำส่วนลึกมีลิ่มเลือด (Deep vein thrombosis) | NR | NR | NR | NR | 24 (2) | 6 (<1) | NR | NR | 2 (1) | 2 (2) | 10 (5) | 3 (3) | NR | NR |
| ภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด (Thrombosis) | NR | NR | 4 (4) | 1 (2) | 18 (1) | 6 (<1) | NR | NR | 2 (1) | NR | 3 (1) | NR | NR | NR |
| ความดันโลหิตสูง (Hypertension) ^c | 35 (27) | 20 (25) | 32 (33) | 5 (11) | 43 (3) | 24 (3) | 3 (2) | 4 (3) | NR | 2 (2) | 23 (11) | 9 (9) | 2 (2) | 1 (2) |

ABD ย่อมาจาก autologous blood donation (ผู้ป่วยที่เตรียมเลือดไว้ให้ตนเอง), NR หมายถึง ไม่มีรายงาน (not reported);

^a ผื่นผิวหนังหมายถึงลมพิษ (urticaria) และภาวะบวมน้ำคึกไม่บวม (angioedema)

- b หมายถึงเหตุการณ์ทางหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่ทำให้เสียชีวิตและไม่ทำให้เสียชีวิต เช่น ภาวะหลอดเลือดดำส่วนลึกมีลิ่มเลือด (deep venous thrombosis) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด (pulmonary emboli) ภาวะหลอดเลือดที่จอตามีลิ่มเลือด (retinal thrombosis) ภาวะหลอดเลือดแดงมีลิ่มเลือด (arterial thrombosis) (รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด (myocardial infarction)) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accidents) (เช่น ภาวะ stroke รวมถึงภาวะเนื้อสมองตายเหตุขาดเลือด (cerebral infarction) และภาวะเลือดออกในสมอง (cerebral haemorrhage)) ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischaemic attacks) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันสายล้างไต (shunt thrombosis) (รวมถึงอุดตันอุปกรณ์ล้างไต) และภาวะ thrombosis within arteriovenous shunt aneurisms
- c ความดันโลหิตสูงหมายถึงภาวะวิกฤตความดันโลหิตสูง (hypertensive crisis) และโรคสมองเหตุจากความดันโลหิตสูง (hypertensive encephalopathy)

ประสบการณ์หลังการวางตลาด

นอกเหนือจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแล้ว มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างประสบการณ์ หลังการวางตลาด (ตารางที่ 2) โดยในตารางจะแสดงด้วยความถี่ดังต่อไปนี้:

| | |
|-----------|-----------------------------------|
| พบบ่อยมาก | $\geq 1/10$ |
| พบบ่อย | $\geq 1/100$ และ $< 1/10$ |
| พบไม่บ่อย | $\geq 1/1,000$ และ $< 1/100$ |
| พบน้อย | $\geq 1/10,000$ และ $< 1/1,000$ |
| พบน้อยมาก | $< 1/10,000$ รวมถึงรายงานเฉพาะราย |

มีรายงานน้อยมากถึงการเกิดภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงที่เกิดผ่านแอนติบอดี (antibody-mediated pure red cell aplasia) (น้อยกว่า 1/10,000 รายต่อจำนวนปีผู้ป่วย (patient-year)) หลังจากได้รับการรักษาด้วยอีเพอริทซินเป็นเวลาหลายเดือนถึงหลายปี

ตารางที่ 2. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบระหว่างประสบการณ์การใช้ อีเพอริทซิน หลังการวางตลาดจำแนกตามกลุ่มความถี่โดยประเมินจากอัตราการรายงานโดยความสมัครใจ

ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood & Lymphatic System Disorders)

| | |
|-----------|--|
| พบบ่อยมาก | Erythropoietin Antibody-Mediated Pure Red Cell Aplasia |
| พบบ่อยมาก | ภาวะเกล็ดเลือดเกิน (Thrombocytopenia) |

การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา

ขอบเขตการรักษา (therapeutic margin) ของอีเพอริทซิน ค่อนข้างกว้างมาก การได้รับอีเพอริทซิน เกินขนาด อาจทำให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาที่มากเกินไปของฮอร์โมน กรณีที่เกิดภาวะฮีโมโกลบินสูงเกินไปอาจจำเป็นต้องทำการผ่าหลอดเลือดดำ (phlebotomy) และอาจให้การรักษาระดับประคองเพิ่มเติมร่วมด้วยตามความจำเป็น

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มทางเภสัชบำบัด: ยารักษาภาวะโลหิตจาง (anti-anemic), ATC code: B03XA01

กลไกการออกฤทธิ์

อีริโทรโพอเอติน (erythropoietin, EPO) เป็นฮอร์โมนชนิดไกลโคโปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นที่ไตเป็นหลักเพื่อตอบสนองต่อสภาวะการขาดออกซิเจน (hypoxia) ของร่างกายและทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมที่สำคัญสำหรับกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง อีริโทรโพอเอติน มีส่วนร่วมในทุกๆ กระบวนการของการพัฒนาเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยมีการออกฤทธิ์หลักที่ระดับของเซลล์ตั้งต้นของเม็ดเลือดแดง (erythroid precursor) หลังจากที่ได้รับอีริโทรโพอเอติน มีการจับกับตัวรับที่บริเวณผิวเซลล์ อีริโทรโพอเอติน จะเริ่มต้น

กระตุ้นกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งจะไปมีผลในการรบกวนการตายของเซลล์ (apoptosis) และไปกระตุ้นการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์เม็ดเลือดแดง อีริโทรโพอेटินสังเคราะห์ (Recombinant human EPO) (อีโพอेटิน แอลฟา) ที่ผลิตจากเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์สายพันธุ์จีนจะมีลักษณะการเรียงตัวของลำดับกรดอะมิโน 165 ตัวที่เหมือนกับ อีริโทรโพอेटินที่ถูกสร้างภายในร่างกายของมนุษย์ โดยจากการวิเคราะห์ทางโครงสร้างพบว่าอีริโทรโพอेटิน ทั้ง 2 ชนิดมีความคล้ายคลึงกันมาก น้ำหนักโมเลกุลของ อีริโทรโพอेटิน จะมีค่าอยู่ระหว่าง 32,000 ถึง 40,000 ดาลตัน

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ของอีโพอेटิน แอลฟา ที่ปราศจากสาร Human Serum Albumin พบว่าการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเรติคูลอไซต์ ฮีโมโกลบิน และค่าการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดแดงทั้งหมด รวมถึงพื้นที่ใต้กราฟ (AUCs) มีความคล้ายคลึงกันในการให้ยาทั้งสองรูปแบบ (ขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ยาขนาด 40,000 IU/mL ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง)

ESAs เป็นโกรทแฟกเตอร์ ที่ทำหน้าที่หลักในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยตัวรับของอีริโทรโพอेटินนั้นอาจพบได้บนพื้นผิวของเซลล์เนื้ออกหรือเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด

อาสาสมัครสุขภาพดี

หลังจากได้รับอีโพอेटิน แอลฟา ครั้งเดียว (ขนาด 20,000 ถึง 160,000 IU โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง) พบการตอบสนองตามขนาดยาที่ได้รับของตัววัดทางเภสัชพลศาสตร์ที่ศึกษาได้แก่: จำนวนเรติคูลอไซต์ จำนวนเม็ดเลือดแดงและฮีโมโกลบิน มีการศึกษารูปแบบของความเข้มข้นที่เวลาต่างๆที่ให้นิยามไว้แล้ว ที่ความเข้มข้นสูงสุดและกลับมาที่ก่อนรักษา เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงในรูปร้อยละของจำนวนเรติคูลอไซต์ พบรูปแบบที่ให้นิยามไว้น้อยกว่าสำหรับจำนวนเม็ดเลือดแดงและฮีโมโกลบิน โดยทั่วไปแล้วตัววัดทางเภสัชพลศาสตร์ทั้งหมดเพิ่มขึ้นในแนวเส้นตรง โดยมีขนาดที่ให้การตอบสนองสูงสุดที่ระดับขนาดยาสูงสุด

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์อื่น ๆ ศึกษาการใช้ขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้งเปรียบเทียบกับขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ทั้งๆ ที่มีความแตกต่างของรูปแบบความเข้มข้น-เวลา การตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ (วัดจากการเปลี่ยนแปลงในรูปร้อยละของจำนวนเรติคูลอไซต์ ฮีโมโกลบินและจำนวนเม็ดเลือดแดงรวม) คล้ายกันทั้งสองกลุ่ม มีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบการใช้อีโพอेटิน แอลฟา ขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้งกับขนาด 80,000 ถึง 120,000 IU สัปดาห์ละ 2 ครั้งโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยภาพรวม จากผลของการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดีเหล่านี้ ยาขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้งดูจะมีประสิทธิภาพในการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงดีกว่าสูตรที่ใช้สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทั้งๆที่พบการสร้างเรติคูลอไซต์ ที่คล้ายกันทั้งในกลุ่มที่ใช้สัปดาห์ละ 1 ครั้งและสัปดาห์ละ 2 ครั้ง

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

พบว่าอีโพอेटิน แอลฟา กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยภาวะโลหิตจางที่ไตวายเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยล้างไตและก่อนทำการล้างไต หลักฐานแรกของการตอบสนองต่ออีโพอेटิน แอลฟา คือการเพิ่มขึ้นของจำนวนเรติคูลอไซต์ ภายใน 10 วัน ต่อด้วยการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดแดง ฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริต โดยทั่วไปภายใน 2 ถึง 6 สัปดาห์ การตอบสนองของฮีโมโกลบินจะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละรายและอาจได้รับผลกระทบจากปริมาณเหล็กที่เก็บสะสมในร่างกายและโรคร่วมที่มี

ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากเคมีบำบัด

อีโพอเดติน แอลฟาที่ให้สัปดาห์ละ 3 ครั้งหรือสัปดาห์ละ 1 ครั้ง พบว่าเพิ่มฮีโมโกลบินและลดความต้องการในการถ่ายเลือดภายหลังเดือนแรกของการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางที่ได้รับเคมีบำบัด

ในการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัมสัปดาห์ละ 3 ครั้งกับขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง รูปแบบเวลาของการเปลี่ยนแปลงในรูปร้อยละของเรติคูลโลไซต ฮีโมโกลบินและจำนวนเม็ดเลือดแดงรวม คล้ายกันระหว่างทั้ง 2 สูตร ทั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ค่า AUCs ของพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์เหล่านี้คล้ายกันระหว่างสูตรยาขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัมสัปดาห์ละ 3 ครั้งและขนาด 40,000 IU สัปดาห์ละ 1 ครั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการผ่าตัดโดยมีการเก็บเลือดตนเองไว้ก่อน

พบว่าอีโพอเดติน แอลฟา กระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงเพื่อเพิ่มการเก็บเลือดตนเองและเพื่อจำกัดการลดลงของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีกำหนดการผ่าตัดใหญ่ ที่ไม่ได้คาดคิดที่จะเก็บเลือดไว้ใช้ระหว่างผ่าตัดอย่างสมบูรณ์

การรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีกำหนดการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก

ในผู้ป่วยที่มีกำหนดการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูกที่มีฮีโมโกลบินก่อนการรักษา > 10 ถึง ≤ 13 กรัมต่อเดซิลิตร พบว่าอีโพอเดติน แอลฟา ลดความเสี่ยงต่อการได้รับเลือดจากบุคคลอื่นและเร่งการฟื้นตัวของเซลล์เม็ดเลือดแดง (เพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ระดับฮีมาโตคริตและจำนวนเรติคูลโลไซต)

การศึกษาทางคลินิก

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

อีโพอเดติน แอลฟา ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตวายเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางจำนวนหลายการศึกษา ซึ่งรวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตและผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการล้างไต โดยใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางและคงระดับของฮีมาโตคริตให้อยู่ในช่วงความเข้มข้น 30-36%

ในการศึกษาทางคลินิกโดยใช้ขนาดยาเริ่มต้นที่ 50-150 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง พบว่าประมาณ 95% ของผู้ป่วยทั้งหมดตอบสนองโดยมีการเพิ่มขึ้นของฮีมาโตคริตอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาผ่านไปประมาณ 2 เดือน ผู้ป่วยแทบทุกรายสามารถหยุดการให้เลือดทดแทนได้ เมื่อช่วงความเข้มข้นของฮีมาโตคริตถึงเป้าหมายแล้ว ขนาดยาเพื่อประคองระดับฮีมาโตคริตจะขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่จำนวน 3 การศึกษาซึ่งทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการล้างไตพบว่า ค่ามัธยฐานของขนาดยาที่จำเป็นในการประคองระดับฮีมาโตคริตให้อยู่ในช่วงความเข้มข้น 30-36% อยู่ที่ขนาดยาประมาณ 75 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ในการศึกษาแบบปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในสหสถาบัน เพื่อศึกษาถึงคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอีโพอเดติน แอลฟา มีคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก ทั้งในแง่ของความอ่อนล้า อาการทางกายภาพ ความสัมพันธ์และความซึมเศร้า (ประเมินโดยใช้แบบสอบถาม Kidney Disease Questionnaire) หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาไปประมาณ 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับอีโพอเดติน แอลฟา จะถูกคัดเลือกเพื่อเข้าสู่การศึกษาส่วนขยาย แบบเปิดเผยชื่อยา โดยพบว่า การเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตยังคงอยู่ต่อเนื่องไปอีกถึง 12 เดือน

ผู้ป่วยโรคไตที่ยังไม่เคยได้รับการล้างไต

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ไม่ได้รับการล้างไตซึ่งได้รับการรักษาด้วย อีโพอเอติน แอลฟา พบว่ามีระยะเวลาของการรักษาเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 5 เดือน ผู้ป่วยเหล่านี้สามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วยอีโพอเอติน แอลฟา คล้ายกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ไม่ได้รับการล้างไตมีการเพิ่มขึ้นของฮีมาโทคริตอย่างยั่งยืนและขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ ไม่ว่าจะได้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ อัตราการเพิ่มขึ้นของฮีมาโทคริตมีค่าใกล้เคียงกันในการบริหารยาทั้งสองรูปแบบ นอกจากนี้ พบว่าการให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 75-150 IU ต่อกลีโกรัมต่อสัปดาห์สามารถคงระดับของฮีมาโทคริตให้อยู่ในช่วง 36-38% ได้ยาวนานถึง 6 เดือน

ในการศึกษาการขยายช่วงเวลาการให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา (1 ครั้งต่อสัปดาห์, 1 ครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์ และ 1 ครั้งทุกๆ 4 สัปดาห์) ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับช่วงเวลาการใช้ยาที่นานขึ้นไม่สามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินได้ และถึงเกณฑ์ของค่าฮีโมโกลบินตามโปรโตคอลของการศึกษาที่จะต้องถอนตัวจากการศึกษา (ผู้ป่วยจำนวน 0% ในกลุ่มที่ฉีด 1 ครั้งต่อสัปดาห์, 3.7% ในกลุ่มที่ฉีด 1 ครั้งต่อทุกๆ 2 สัปดาห์ และ 3.3% ในกลุ่มที่ฉีด 1 ครั้งต่อทุกๆ 4 สัปดาห์)

จากการศึกษาไปข้างหน้า แบบสุ่ม ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางจำนวน 1,432 รายซึ่งไม่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (การศึกษา CHOIR) ผู้ป่วยจะได้รับอีโพอเอติน แอลฟา โดยมีเป้าหมายในการคงระดับของฮีโมโกลบินให้อยู่ที่ 13.5 กรัมต่อเดซิลิตร (มากกว่าระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายที่แนะนำ) หรืออยู่ที่ 11.3 กรัมต่อเดซิลิตร การเกิดขึ้นของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ (การเสียชีวิต การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หรือการเข้ารับรักษาตัวที่โรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลวชนิดเลือดคั่ง) พบในผู้ป่วยจำนวน 125 รายจากผู้ป่วย 715 ราย (คิดเป็น 18% ของผู้ป่วยทั้งหมด) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตั้งเป้าหมายระดับฮีโมโกลบินไว้สูง และเกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 97 รายจากผู้ป่วยจำนวน 717 ราย (คิดเป็น 14% ของผู้ป่วยทั้งหมด) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตั้งระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายไว้ต่ำ (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.3 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 1.0 ถึง 1.7 และมีค่า $p = 0.03$)

ผู้ป่วยภาวะโลหิตจางที่เกิดจากยาเคมีบำบัด

ได้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกถึงการใช้อีโพอเอติน แอลฟา ในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งชนิดก้อน (solid tumors) และมะเร็งของระบบน้ำเหลือง (lymphoid) ที่มีภาวะโลหิตจาง โดยผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตรต่าง ๆ กันออกไป ซึ่งมีทั้งสูตรยาที่มียาในกลุ่มแพลทตินัม เป็นส่วนประกอบและไม่มียาในกลุ่มแพลทตินัมเป็นส่วนประกอบ จากการศึกษาเหล่านี้พบว่า การให้อีโพอเอติน แอลฟา แบบสัปดาห์ละ 3 ครั้งและสัปดาห์ละ 1 ครั้ง สามารถช่วยเพิ่มระดับของฮีโมโกลบินและลดความต้องการในการถ่ายเลือดได้ หลังจากได้รับการรักษาไปประมาณ 1 เดือนแรก ในบางการศึกษา เมื่อทำการศึกษาช่วงเปิดเผยชื่อยาต่อจากช่วงปกปิดสองทางพบว่าในผู้ป่วยที่ยังคงได้รับอีโพอเอติน แอลฟา สามารถรักษาระดับของการตอบสนองเอาไว้ได้

หลักฐานที่มีอยู่ชี้แนะว่าการตอบสนองด้านการสร้างเม็ดเลือดจากการรักษาด้วยอีโพอเอติน แอลฟา มีความคล้ายคลึงกันของผู้ป่วยที่เป็น non-myeloid malignancy และผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดก้อน (solid tumors) ทั้งที่มีและไม่มีอาการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังไขกระดูก ความแรงของการให้ยาเคมีบำบัดมีความใกล้เคียงกันในกลุ่มที่ได้รับอีโพอเอติน แอลฟา และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโดยแสดงได้จากค่าพื้นที่ใต้กราฟ neutrophil time curve ที่ใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา อีโพอเอติน แอลฟา และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกยังมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ absolute neutrophil counts น้อยกว่า 1,000 และ 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรใกล้เคียงกัน

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบไปข้างหน้า แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางร่วมกับ non-myeloid malignancy หลายชนิดและได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มีแพลตตินัมเป็นส่วนประกอบจำนวน 375 ราย พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของอาการที่สัมพันธ์กับภาวะโลหิตจาง (ได้แก่ อาการล้า พลังงานลดลง และการลดลงของกิจกรรม) ซึ่งข้อมูลที่ได้มาจากการวัดโดยใช้เครื่องมือวัด ได้แก่ Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An) general scale FACT-An fatigue scale และ Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)

มีการทำการศึกษาแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยา สหสถาบัน ในผู้หญิงที่มีภาวะโลหิตจางร่วมกับมะเร็งเต้านมระยะลุกลามซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดลำดับที่หนึ่งหรือลำดับที่สอง จำนวน 2,098 ราย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแสดงความไม่ด้อยกว่า (non inferiority) เปรียบเทียบการใช้อีโพอเอติน แอลฟา ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน กับการรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ออกแบบการศึกษาโดยไม่ยอมรับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น 15% ของการลุกลามของโรคหรือการตาย มัชยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยไม่มีอาการลุกลามของโรคโดยการประเมินการลุกลามของโรคโดยผู้ท้าววิจัยเท่ากับ 7.4 เดือนในแต่ละกลุ่ม (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.09 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.99 ถึง 1.20) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าไม่ผ่านวัตถุประสงค์ของการศึกษา มัชยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยไม่มีอาการลุกลามของโรคโดยการประเมินการลุกลามของโรคโดยคณะกรรมการที่เป็นอิสระจากการศึกษา (Independent Review Committee) เท่ากับ 7.6 เดือนในแต่ละกลุ่ม (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.03 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.92 ถึง 1.15) ที่จุดตัดทางคลินิกมีรายงานการตายจำนวน 1,337 ราย มัชยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยรวมในกลุ่มที่ใช้อีโพอเอติน แอลฟา ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐานเท่ากับ 17.2 เดือน ขณะที่กลุ่มที่ใช้การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 17.4 เดือน (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.06 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.95 ถึง 1.18) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้อีโพอเอติน แอลฟา ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐานได้รับการถ่ายเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (5.8% เทียบกับ 11.4%) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ อีโพอเอติน แอลฟา ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐานเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (2.8% เทียบกับ 1.4%) มีการรายงานผู้เสียชีวิตจำนวน 1653 ราย จากการศึกษาวิเคราะห์ขั้นสุดท้าย ค่ามัชยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมในกลุ่มที่ใช้ Epoetin alfa ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน คือ 17.8 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับ 18 เดือนในกลุ่มที่ใช้การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.07 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.97 ถึง 1.18) ค่ามัชยฐานของเวลาจนโรคลุกลาม (time to progression; TTP) โดยขึ้นกับโรคที่มีการลุกลาม (progressive disease; PD) ที่ผู้ท้าววิจัยเป็นผู้ตัดสินใจ คือ 7.5 เดือน ในกลุ่มที่ใช้ Epoetin alfa ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน และ 7.5 เดือนในกลุ่มที่ใช้การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.099 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.998 ถึง 1.210) ค่ามัชยฐานของเวลาจนโรคลุกลาม (TTP) โดยขึ้นโรคที่มีการลุกลาม (PD) ที่ IRC เป็นผู้ตัดสินใจ คือ 8.0 เดือน ในกลุ่มที่ใช้ Epoetin alfa ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน และ 8.3 เดือนในกลุ่มที่ใช้การรักษาแบบมาตรฐานเพียงอย่างเดียว (มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 1.033 ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% เท่ากับ 0.924 ถึง 1.156)

จากการสรุปหลักฐานทั้งหมดซึ่งรวมถึงหลักฐานที่ได้จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) และจากประสบการณ์ทางคลินิกจากการศึกษาแบบควบคุมเมื่อใช้ ESAs ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบว่าการใช้ยาในผู้ป่วยภาวะโลหิตจางซึ่งเกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัดยังคงมีอัตราส่วนของประสิทธิผลและความปลอดภัยอยู่ในระดับที่ดีเมื่อใช้ภายใต้คำแนะนำในเอกสารกำกับยา การวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษาในผู้ป่วยภาวะโลหิตจางและได้รับยาเคมีบำบัดไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของการเพิ่มขึ้นของอัตราการตายและการเจริญของก้อนมะเร็ง มีสัญญาณมากมายที่เกิดขึ้นจากการศึกษาที่ไม่ได้ใช้ยาตามคำแนะนำที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา (ตั้งเป้าหมายของระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร และ/หรือ ไม่มีการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย) ซึ่งส่งผลให้เกิดความกังวลต่อการใช้ตามมาได้ (ดูหัวข้อ *ค่าเดือนและข้อควรระวัง, ผู้ป่วยโรคมะเร็ง*)

การเก็บเลือดตนเองไว้ก่อน (Autologous predonation program)

มีการประเมินผลของอีโพอเอติน แอลฟา ในการช่วยการเก็บเลือดตนเองไว้ในผู้ป่วยที่มีฮีมาโตคริตต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 39% และไม่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก) ที่มีกำหนดเข้ารับการผ่าตัดใหญ่ที่กระดูกในการศึกษาแบบปกปิดทั้งสองทางและความคุมด้วยยาหลอกซึ่งทำในผู้ป่วย 204 รายและการศึกษาที่ปกปิดทางเดียวและความคุมด้วยยาหลอกซึ่งทำในผู้ป่วย 55 ราย

ในการศึกษาแบบปกปิดทั้งสองทาง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยอีโพอเอติน แอลฟา 600 IU ต่อ กิโลกรัมหรือยาหลอกโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้ง ทุก 3 ถึง 4 วันตลอด 3 สัปดาห์ (รวมทั้งหมด 6 ครั้ง) โดยเฉลี่ยแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับอีโพอเอติน แอลฟา สามารถเก็บเลือดไว้ได้ (4.5 ยูนิต) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (3.0 ยูนิต) อย่างมีนัยสำคัญ

ในการศึกษาซึ่งปกปิดทั้งผู้ป่วย ศัลยแพทย์และวิสัญญีแพทย์ ผู้ป่วยได้รับอีโพอเอติน แอลฟา 300 IU ต่อ กิโลกรัมหรือ 600 IU ต่อ กิโลกรัมหรือยาหลอกโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละครั้งทุก 3 ถึง 4 วันตลอด 3 สัปดาห์ (รวมทั้งหมด 6 ครั้ง) ผู้ป่วยที่ได้รับอีโพอเอติน แอลฟา ก็สามารถเก็บเลือดไว้ได้ (อีโพอเอติน แอลฟา 300 IU ต่อ กิโลกรัม = 4.4 ยูนิตและ อีโพอเอติน แอลฟา 600 IU ต่อ กิโลกรัม = 4.7 ยูนิต) มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (2.9 ยูนิต) อย่างมีนัยสำคัญ

การรักษาด้วยอีโพอเอติน แอลฟา ลดความเสี่ยงต่อการได้รับเลือดจากบุคคลอื่นลงได้ 50% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับอีโพอเอติน แอลฟา

การผ่าตัดใหญ่ที่กระดูก (Major elective orthopedic surgery)

มีการประเมินผลของอีโพอเอติน แอลฟา (ขนาด 300 IU ต่อ กิโลกรัมหรือ 100 IU ต่อ กิโลกรัม) ต่อการได้รับถ่ายเลือดจากบุคคลอื่น ในการศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดสองทางและความคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่ขาดธาตุเหล็กซึ่งมีกำหนดการผ่าตัดกระดูกสะโพกหรือหัวเข่า อีโพอเอติน แอลฟาให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 10 วันก่อนผ่าตัด ให้ในวันที่ทำการผ่าตัดและให้ต่ออีกเป็นเวลา 4 วันหลังผ่าตัด แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามระดับฮีโมโกลบินที่ก่อนรักษา (≤ 10 กรัมต่อเดซิลิตร, >10 ถึง ≤ 13 กรัมต่อเดซิลิตร และ >13 กรัมต่อเดซิลิตร)

อีโพอเอติน แอลฟาขนาด 300 IU ต่อ กิโลกรัม ลดความเสี่ยงต่อการได้รับเลือดจากบุคคลอื่น ในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษา > 10 ถึง ≤ 13 กรัมต่อเดซิลิตรอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วยที่ได้รับอีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 300 IU ต่อ กิโลกรัมจำนวน 16% ผู้ป่วยที่ได้รับ อีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 100 IU ต่อ กิโลกรัมจำนวน 23% และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 45% ต้องได้รับถ่ายเลือด

การศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา กลุ่มคู่ขนานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่ขาดธาตุเหล็กที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษา ≥ 10 ถึง ≤ 13 กรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งมีกำหนดการผ่าตัดกระดูกสะโพกหรือหัวเข่า เปรียบเทียบการใช้อีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 300 IU ต่อ กิโลกรัมโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 10 วันก่อนผ่าตัด ให้ในวันที่ทำการผ่าตัดและให้ต่ออีกเป็นเวลา 4 วันหลังผ่าตัด กับอีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 600 IU ต่อ กิโลกรัม โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้งนาน 3 สัปดาห์ก่อนผ่าตัดและให้ในวันที่ทำการผ่าตัด

นับจากก่อนการรักษาถึงก่อนการผ่าตัด ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเฉลี่ยในกลุ่มที่ใช้ 600 IU ต่อ กิโลกรัมสัปดาห์ละครั้ง (1.44 กรัมต่อเดซิลิตร) เป็น 2 เท่าของกลุ่มที่ใช้ 300 IU ต่อ กิโลกรัมวันละครั้ง (0.73 กรัมต่อเดซิลิตร) ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยคล้ายกันในทั้งสองกลุ่มตลอดระยะเวลาหลังการผ่าตัด

การตอบสนองในการสร้างเม็ดเลือดแดงพบในทั้งสองกลุ่มเป็นผลให้มีอัตราการถ่ายเลือดคล้ายกัน (16% ในกลุ่มที่ใช้ 600 IU ต่อ กิโลกรัมสัปดาห์ละครั้งและ 20% ในกลุ่มที่ใช้ 300 IU ต่อ กิโลกรัมวันละครั้ง)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ MDS ที่มีความเสี่ยงระดับต่ำหรือปานกลาง-1-ความเสี่ยง

มีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ Epoetin alfa ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบยาหลอก สหสถาบัน ในอาสาสมัครผู้ใหญ่โรค MDS ที่มีความเสี่ยงระดับต่ำหรือปานกลาง-1-ความเสี่ยง ที่มีภาวะโลหิตจาง

การตอบสนองในการสร้างเม็ดเลือดแดงที่กำหนดตามเกณฑ์ของ IWG 2006 คือ มีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 กรัมต่อเดซิลิตรจาก baseline หรือ การลดลงของหน่วยการถ่ายเลือดแดง โดยจำนวนสัมบูรณ์อย่างต่ำ คือ 4 ยูนิต ทุก 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ 8 สัปดาห์ก่อนหน้า baseline และ ระยะเวลาการตอบสนอง ณ 8 สัปดาห์เป็นอย่างต่ำ

การตอบสนองในการสร้างเม็ดเลือดแดง ระหว่าง 24 สัปดาห์แรกของการศึกษา พบใน 27/85 (31.8%) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa เมื่อเปรียบเทียบกับ 2/45 (4.4%) ของอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.001$)

ค่ามัธยฐานของเวลาจาก baseline จนถึงการถ่ายเลือดครั้งแรก มีค่านานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa เมื่อเปรียบเทียบกับ ยาหลอก (49 กับ 37 วัน; $p = 0.046$) หลังจาก 4 สัปดาห์ของการรักษา เวลาจนถึงการได้รับเลือดครั้งแรกยืดยาวขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa (142 กับ 50 วัน , $p = 0.007$) เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครที่ได้รับการถ่ายเลือดในกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa ลดลงจาก 51.8% ใน 8 สัปดาห์ก่อนหน้า baseline เป็น 24.7% ระหว่างสัปดาห์ที่ 16 และ 24 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการถ่ายเลือดจาก 48.9% เป็น 54.1% ในช่วงระยะเวลาเดียวกัน

กลุ่มผู้ป่วยเด็ก

ไตวายเรื้อรัง

มีการประเมินผลทางคลินิกของอีโพอेटิน แอลฟา ในการศึกษาแบบไม่สุ่ม เปิดเผยชื่อยา ปรับเพิ่มขนาดยา นาน 52 สัปดาห์ในผู้ป่วยเด็กไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม มัธยฐานของอายุของผู้ป่วยในการศึกษานี้คือ 11.6 ปี (ระหว่าง 0.5 ถึง 20.1 ปี)

ให้อีโพอेटิน แอลฟา ในขนาด 75 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์ โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่แบ่งให้ 2 หรือ 3 ครั้งหลังล้างไต และปรับขนาดยาครั้งละ 75 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ (จนถึงขนาดสูงสุด 300 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์) เพื่อให้ได้ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 1 กรัมต่อเดซิลิตรต่อเดือน ช่วงความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่ต้องการคือ 9.6 ถึง 11.2 กรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วย 81% มีความเข้มข้นของฮีโมโกลบินอยู่ในช่วงที่ต้องการ มัธยฐานของเวลาถึงเป้าหมายการรักษาคือ 11 สัปดาห์และมัธยฐานของขนาดยาที่ใช้เพื่อให้ถึงเป้าหมายคือ 150 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ได้ผลตามเป้าหมาย 90% เป็นผู้ที่ใช้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

หลังจาก 52 สัปดาห์ ผู้ป่วย 57% ยังคงอยู่ในการศึกษาโดยมีมัธยฐานของยาที่ได้รับ 200 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์

ข้อมูลทางคลินิกของการให้ยาเข้าไตผิวน้ำในเด็กนั้นมียูจำกัด ในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา ไม่มีการควบคุม จำนวน 5 การศึกษาเล็ก (จำนวนผู้ป่วยอยู่ในช่วงระหว่าง 9-22 ราย, รวมทั้งหมด 72 ราย) มีการให้ Epoetin alfa ทางไตผิวน้ำในเด็ก ที่ขนาดยาเริ่มต้น 100 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์ ถึง 150 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์ โดยมีความเป็นไปได้ที่จะเพิ่มขนาดจนถึง 300 IU ต่อ กิโลกรัมต่อสัปดาห์ ในการศึกษาเหล่านี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะก่อนล้างไต (predialysis) (จำนวน 44 ราย) ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) จำนวน 27 ราย และผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) จำนวน 2 ราย โดยมีอายุอยู่ในช่วงระหว่าง 4 เดือน ถึง 17 ปี โดยรวมแล้วการศึกษาเหล่านี้มีข้อจำกัดด้านวิธีการศึกษา แต่ว่าการรักษาที่มีความสัมพันธ์กับแนวโน้มเชิงบวกต่อระดับฮีโมโกลบินที่สูงขึ้น ไม่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่คาดไม่ถึง

ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากเคมีบำบัด

มีการประเมิน Epoetin alfa 600 IU/kg (ให้ทางหลอดเลือดดำหรือใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง) ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบยาหลอก ทำการศึกษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์ จำนวน 1 การศึกษา และการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุม เปิดเผยชื่อยา ทำการศึกษาเป็นเวลา 20 สัปดาห์ จำนวน 1 การศึกษา ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะโลหิตจางที่กำเริบได้รับยาเคมีบำบัดที่กดไขกระดูก สำหรับการรักษามะเร็ง non-myeloid malignancies หลายชนิดในเด็ก

ในการศึกษา 16 สัปดาห์ (จำนวน 222 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับ Epoetin alfa ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อคะแนนของ แบบสอบถามคุณภาพชีวิตของเด็ก (Pediatric Quality of Life Inventory) หรือแบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพผู้ป่วยโรคมะเร็ง (Cancer Module) ที่ได้รับการรายงานจากผู้ป่วย หรือจากผู้ปกครอง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผล) นอกจากนี้ ไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างสัดส่วนของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการให้เลือดในระหว่างกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa และยาหลอก

ในการศึกษา 20 สัปดาห์ (จำนวน 225 ราย) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในจุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผล สัดส่วนของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการให้เลือดหลังจากวันที่ 28 (62% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Epoetin alfa เปรียบเทียบกับ 69% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ค่าครึ่งชีวิตของ อีโพอเอติน แอลฟา โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) หลายครั้งที่ขนาดยา 50-100 IU ต่อ กิโลกรัม มีค่าประมาณ 4 ชั่วโมงในอาสาสมัครสุขภาพดี และค่าครึ่งชีวิตของยาจะนานขึ้นโดยมีค่าประมาณ 5 ชั่วโมงในผู้ป่วยไตวาย เมื่อทำการวัดหลังจากให้ยาขนาด 50, 100 และ 150 IU ต่อ กิโลกรัม ในเด็กจะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมง จากการเจาะตัวอย่างเลือดอย่างน้อย 4 วัน เพื่อตรวจพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาอีโพอเอติน แอลฟา อยู่ที่ระหว่าง 20.1-33.0 ชั่วโมงโดยประมาณในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นมะเร็งและได้รับยาอีโพอเอติน แอลฟา ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 667 และ 1,500 IU ต่อ กิโลกรัม

เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ความเข้มข้นในซีรัมที่วัดได้หลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะต่ำกว่าโดยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ระดับในซีรัมจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ และถึงจุดสูงสุดในเวลา 12-18 ชั่วโมง หลังฉีดใต้ผิวหนัง โดยความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดจากการฉีดยาใต้ผิวหนังจะต่ำกว่าที่พบในการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ประมาณ 1/20 ของค่าดังกล่าว)

ไม่มีการสะสมของยาโดยระดับยาในซีรัมจะเท่ากัน ไม่ว่าจะวัดหลังจาก 24 ชั่วโมงหลังจากการฉีดยาครั้งแรกหรือ 24 ชั่วโมงหลังจากการฉีดยาครั้งสุดท้าย ค่าความเข้มข้นในแต่ละช่วงเวลาของอีริโทรโพอเอตินที่สัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 4 มีความคล้ายกันระหว่างการให้ยาหลายครั้งที่ขนาด 600 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้งในอาสาสมัครสุขภาพดี

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่พบความแตกต่างกันของค่าครึ่งชีวิตในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือต่ำกว่า 65 ปี

มีการศึกษาในทารกที่คลอดก่อนกำหนดซึ่งมีน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยมากจำนวน 7 ราย เปรียบเทียบกับผู้ใหญ่สุขภาพดีจำนวน 10 ราย โดยเมื่อให้อีริโทรโพอเอตินทางหลอดเลือดดำ พบว่ามีปริมาตรการกระจายตัวของยาในทารกที่คลอดก่อนกำหนดสูงกว่าในผู้ใหญ่ประมาณ 1.5 ถึง 2 เท่า และมีค่าการขจัดยาในทารกที่คลอดก่อนกำหนดสูงกว่าในผู้ใหญ่สุขภาพดีประมาณ 3 เท่า

ค่าครึ่งชีวิตสำหรับการฉีดเข้าใต้ผิวหนังอยู่ที่ประมาณ 24 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยในอาสาสมัครสุขภาพดี อยู่ที่ 19.4 ± 8.1 และ 15.0 ± 6.1 ในการให้ยาหลายครั้งที่ขนาดยา 150 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา สัปดาห์ละ 3 ครั้ง และขนาด 40,000 IU/ml โดยให้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้งตามลำดับ

ในการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา ที่มีสาร Human Serum Albumin โดยให้ยาขนาด 40,000 IU ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้ง กกับการให้ยาขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัมฉีดเข้า ใต้ผิวหนัง โดยให้ยา สัปดาห์ละ 3 ครั้งของยา ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าค่าต่าง ๆ ทางเภสัช จลนศาสตร์ในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งประมาณค่ามาจากข้อมูลที่ถูกรับแก้ด้วยความเข้มข้นของ endogenous erythropoietin ก่อนเริ่มการรักษา มีดังนี้

| | C_{max} (มิลลิโอยูต่อมิลลิลิตร) | C_{min} (มิลลิโอยูต่อมิลลิลิตร) | $t_{1/2}$ (ชั่วโมง) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 24) | 191 (100.1) | 39 (17.9) | 31.8 |
| 40,000 IU QW (n = 22) | 785 (427.3) | 13 (9.5) | 39.3 |

TIW = ให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

QW = ให้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ข้อมูลจากการศึกษา EPO-PHI-373

จากการเปรียบเทียบค่า AUC พบว่าค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมพัทธ์ (relative bioavailability) ของการให้ ยาอีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 40,000 IU/mL โดยให้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยา ขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยา สัปดาห์ละ 3 ครั้งมีค่าเท่ากับ 176%

ในการศึกษาการให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา ที่ปราศจากสาร Human Serum Albumin เปรียบเทียบยา ขนาด 40,000 IU ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้งกับการให้ยาขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยให้ยา สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบค่าต่าง ๆ ทางเภสัช จลนศาสตร์ในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งประมาณค่ามาจากข้อมูลที่ถูกรับแก้ด้วยความเข้มข้นของ endogenous erythropoietin ก่อนเริ่มการรักษา มีดังนี้

| | C_{max} (มิลลิโอยูต่อมิลลิลิตร) | C_{min} (มิลลิโอยูต่อมิลลิลิตร) | $t_{1/2}$ (ชั่วโมง) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 17) | 143 (54.2) | 18 (9.3) | 19.4 |
| 40,000 IU QW (n = 17) | 861 (445.1) | 3.8 (4.27) | 15.0 |

TIW = ให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์

QW = ให้ยา สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ข้อมูลจากการศึกษา EPO-PHI-373

จากการเปรียบเทียบค่า AUC พบว่าค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมพัทธ์ (relative bioavailability) ของการให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา ขนาด 40,000 IU/mL โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง มีค่าเท่ากับ 239%

ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของการให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา เมื่อให้ยาขนาด 120 IU ต่อ กิโลกรัม โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะต่ำกว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำประมาณ 20%

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ อีโพอเอติน แอลฟา ที่มีสาร Human Serum Albumin ในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ที่ได้รับเคมีบำบัดแบบเป็นรอบ ๆ (cyclic chemotherapy) หลังจากได้รับยาขนาด 150 IU ต่อ กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และขนาด 40,000 IU/mL โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางจะแตกต่างจากค่าที่สังเกตได้ในอาสาสมัครสุขภาพดีในระหว่างสัปดาห์แรก (เมื่อผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางได้รับยาเคมีบำบัด) แต่จะมีค่าเท่ากับในระหว่างสัปดาห์ที่ 3 (เมื่อผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางไม่ได้รับยาเคมีบำบัด)

| | C _{max} (มิลลิไอยู ต่อ มิลลิลิตร) | C _{min} ^b (มิลลิไอยู ต่อ มิลลิลิตร) | t _{max} (ชั่วโมง) | t _{1/2} (ชั่วโมง) | CL/F (มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ต่อกิโลกรัม) |
|---|---|--|-------------------------------|-------------------------------|---|
| อาสาสมัครสุขภาพดี | | | | | |
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 6) ^a | 163 (53.6) | 28.6 (10.4) | 9.00 (3.29) | 25.0 (7.13) [n = 4] | 31.2 (11.5) |
| 40,000 IU QW (n = 6) ^a | 1,036 (238) | 9.25 (5.74) | 21.0 (7.10) | 28.8 (8.10) | 12.6 (3.05) |
| ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง: สัปดาห์แรก เมื่อผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด | | | | | |
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 14) ^a | 414 (312) | 90.4 (41.4) | 13.3 (12.4) | 43.7 (3.94) [n = 3] | 20.2 (15.9) |
| 40,000 IU QW (n = 18) ^a | 1,077 (510) | 116 (230) | 38.5 (17.8) | 35.3 (16.8) [n = 11] | 9.16 (4.69) |
| ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง: สัปดาห์ที่ 3 เมื่อผู้ป่วยไม่ได้รับยาเคมีบำบัด | | | | | |
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 4) ^a | 178 (57.5) | --- | 14.2 (6.67) | 41.9 (14.8) [n = 2] | 23.6 (9.51) |
| 40,000 IU QW (n = 7) | 897 (322) | --- | 22.3 (4.54) | 38.8 (11.0) | 13.9 (7.55) |
| TIW = ให้ยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ QW = ให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ข้อมูลจากการศึกษา EPO-P01-108 | | | | | |

^a "n" มีค่าตามตารางยกเว้นที่มีการระบุเฉพาะ

^b C_{min} ประมาณค่าจากค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของยาในซีรัมก่อนให้ยาครั้งถัดไป (predose serum concentration) ในแต่ละสัปดาห์ของการศึกษา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของอีโพอเอติน แอลฟา ที่ปราศจาก Human Serum Albumin ในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ที่ได้รับเคมีบำบัดแบบเป็นรอบ ๆ (cyclic chemotherapy) หลังจากได้รับยาขนาด 150 IU ต่อกิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และขนาด 40,000 IU/mL โดยให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยทั่วไปพบความแปรปรวนสูงของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง โดยทั่วไปข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ครั้งแรกของอีโพอเอติน แอลฟา ระหว่างสัปดาห์แรก (เมื่อผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางได้รับยาเคมีบำบัด) พบว่ามีค่า C_{max} สูงกว่า มีค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น แต่มีการขจัดยาต่ำกว่า ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ครั้งที่สอง ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 หรือ 4 (เมื่อผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางไม่ได้รับเคมีบำบัด)

| | C _{max} (มิลลิไอยู ต่อ มิลลิลิตร) | C _{min} ^b (มิลลิไอยู ต่อ มิลลิลิตร) | t _{max} (ชั่วโมง) | t _{1/2} (ชั่วโมง) | CL/F (มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ต่อ กิโลกรัม) |
|---|---|--|-------------------------------|-------------------------------|--|
| สัปดาห์แรก ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางและได้รับยาเคมีบำบัด | | | | | |
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 16) ^a | 642 (402.7) | 207 (301.4) | 14.98 (8.834) | 28.3 (19.18) [n = 7] | 12.1 (11.15) |
| 40,000 IU QW (n = 19) ^a | 1,289 (431.0) | 148 (144.2) | 48.74 (28.251) | 76.2 (45.75) [n = 9] | 5.6 (1.8) |
| สัปดาห์ที่ 3 หรือ 4 ผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางไม่ได้รับยาเคมีบำบัด | | | | | |
| 150 IU ต่อ กิโลกรัม TIW (n = 9) ^a | 357 (246.2) | --- | 20.67 (20.109) | 30.0 (10.00) [n = 6] | 17.2 (7.80) |
| 40,000 IU QW (n = 11) | 941 (372.7) | --- | 24.54 (10.794) | 46.7 (22.29) | 12.7 (7.51) |
| TIW = ให้นยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ | | | | | |
| QW = ให้นยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง | | | | | |
| ข้อมูลจากการศึกษา EPO-P01-108 | | | | | |

^a "n" มีค่าตามตารางยกเว้นที่มีการระบุเฉพาะ

^b C_{min} ประมาณค่าจากค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของยาในซีรัมก่อนให้นยาครั้งถัดไป (predose serum concentration) ในแต่ละสัปดาห์ของการศึกษา

ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก

ความเป็นพิษแบบเรื้อรัง

มีการศึกษาความเป็นพิษในสุนัขและหนูแรท แต่ไม่มีการศึกษาในลิง โดยพบว่าการรักษาด้วยอีโพอเอติน แอลฟา จะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขกระดูกมีพังผืดแบบไม่มีอาการ (subclinical bone marrow fibrosis) โดยปกติการเกิดภาวะไขกระดูกมีพังผืดนั้นจะพบว่าเป็นอาการแทรกซ้อนซึ่งทราบอยู่แล้วว่าจะเกิดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังในมนุษย์ ซึ่งอาจเกิดจากผลของ ภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานเกินชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) หรืออาจเกิดจากปัจจัยอื่นที่ไม่สามารถระบุได้ มีผลการศึกษาหนึ่งสรุปว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขกระดูกมีพังผืดในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับอีโพอเอติน แอลฟาเป็นเวลา 3 ปี ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ อีโพอเอติน แอลฟา

การก่อกะเร็งและการก่อกลายพันธุ์

การก่อกะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการก่อกะเร็งในระยะยาว มีรายงานที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับบทบาทของ ESAs ต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (tumor proliferators) จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ใน

ตัวอย่างเนื้องอกของมนุษย์ (human tumor) ยังไม่มีข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติเกี่ยวกับประเด็นดังกล่าว

การก่อกลายพันธุ์

ไม่พบว่าอีโพอเอติน แอลฟา เหนียวนาให้ยีนของแบคทีเรียกลายพันธุ์เมื่อทดสอบโดยวิธี Ames Test ไม่ทำให้เกิดการแตกหักของโครโมโซม (chromosomal aberrations) ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ไม่ทำให้เกิด micronuclei ในหนูเมาส์ และไม่เกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่ HGPRT Locus

พิษต่อระบบสืบพันธุ์

การศึกษาขั้นพรีคลินิกไม่พบหลักฐานแสดงถึงการก่อการกรูปร่างในหนูแรท และกระต่ายเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงถึง 500 IU ต่อ กิโลกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม การให้ยาอีโพอเอติน แอลฟา ทางหลอดเลือดดำที่ขนาด 500 IU ต่อ กิโลกรัม จะลดภาวะเจริญพันธุ์เล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ pre- และ post-implantation loss และทำให้น้ำหนักตัวอ่อนลดลงที่ขนาดยา 100 และ 500 IU ต่อ กิโลกรัมต่อวัน และทำให้การสร้างกระดูกเกิดช้าลงที่ขนาดยา 20, 100 และ 500 IU ต่อ กิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเกิดจากการที่ตัวแม่มีน้ำหนักลดลงขณะตั้งท้อง การฉีดขนาด 500 IU ต่อ กิโลกรัมต่อวัน เข้าหลอดเลือดดำในหนูแรทที่กำลังอยู่ในระยะให้นมลูกจะทำให้มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในอัตราที่น้อยลง ขนบริเวณท้องขึ้นช้าลง การเปิดของเปลือกตาช้าลง และลดจำนวนของ caudal vertebrae ในลูกรุ่น F₁ ในกลุ่มที่ได้รับขนาด 500 IU ต่อ กิโลกรัมต่อวัน แต่ไม่มีผลที่สัมพันธ์กับการใช้อีโพอเอติน แอลฟา ในลูกรุ่น F₂

ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์

รายการตัวยาไม่สำคัญ

ผลิตภัณฑ์ชนิดกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดโดยมีฟอสเฟตเป็นสารบัฟเฟอร์และไม่มี Human Serum Albumin เป็นส่วนประกอบ

- Disodium phosphate dihydrate
- Glycine
- Polysorbate 80
- Sodium chloride
- Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
- Water for injections

ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรทำการเจือจางยาหรือถ่ายเทยาไปยังภาชนะอื่น ไม่ควรให้ยาโดยวิธีการหยดเข้าหลอดเลือดดำ หรือนำไปผสมกับสารละลายของยาชนิดอื่น

อายุของยา

ดูวันหมดอายุของยานบนกล่องยา

การเก็บรักษา

อีเพรอกซ์ชนิดกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดต้องเก็บที่อุณหภูมิระหว่าง 2-8 องศาเซลเซียส [36-46 องศาฟาเรนไฮต์] โดยเก็บในตู้เย็นในบริเวณที่ห่างจากช่องแช่แข็ง ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า ให้เก็บกระบอกฉีดยาในกล่องบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อป้องกันแสง อีเพรอกซ์ชนิดกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดที่กำลังใช้อยู่หรือที่กำลังจะใช้สามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส) ได้นานที่สุด 7 วัน

เก็บยาให้พ้นจากสายตาและมือเด็ก

ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

อีเพรอกซ์ อยู่ในรูปของกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดที่ทำจากแก้วชนิดที่ I (type I glass) ที่มีฉลากยากลือบ FluroTec®

ปลอกเข็มมีส่วนประกอบของยางแห่งธรรมชาติ (อนุพันธ์ของลาเท็กซ์) (ดูหัวข้อ *คำเตือนและข้อควรระวัง*)

กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดจะมาพร้อมกับ PROTECS™ ซึ่งเป็นอุปกรณ์ป้องกันเข็มฉีดยา (needle guard device) เพื่อช่วยป้องกันการถูกเข็มตำหลังจากการใช้

คำแนะนำสำหรับการใช้ การจัดการ และการทำลาย

ยานี้ผลิตขึ้นสำหรับใช้ครั้งเดียวเท่านั้น

ห้ามใช้ยานี้และควรทิ้งยาทันทีหากพบกรณีดังต่อไปนี้

- ผนึกเสียหาย
- ของเหลวมีสี หรือ
- เห็นอนุภาคลอยอยู่
- ถ้าทราบหรือคิดว่าจะมีการแช่แข็งยามาก่อน หรือ
- พบว่ามีข้อผิดพลาดในการรักษาความเย็น

ควรกำจัดผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้หรือวัสดุที่เกี่ยวข้องกับยานี้ให้เป็นไปตามระเบียบปฏิบัติของแต่ละแห่ง

การฉีดอีเพรอกซ์

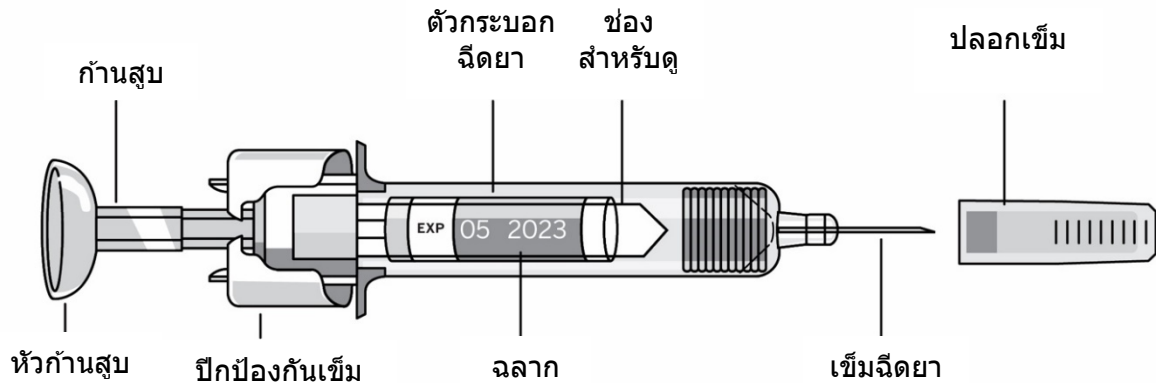
โดยปกติแล้ว อีเพรอกซ์ที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จะมีปริมาตรไม่เกิน 1 มิลลิลิตร (1 mL) ต่อการฉีดยา 1 ครั้ง

การใช้อีเพรอกซ์ต้องไม่ผสมกับตัวยาอื่นโดยไม่นำอีเพรอกซ์ไปผสมกับสารละลายใด ๆ ในการฉีด

ห้ามเขย่ากระบอกฉีดยาที่บรรจุอีเพรอกซ์ เนื่องจากการเขย่าต่อเนื่องอย่างรุนแรงอาจจะทำลายผลิตภัณฑ์ยา ห้ามใช้ยาที่ถูกเขย่าอย่างรุนแรงมาก่อน

วิธีการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังโดยใช้กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด

กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดจะมาพร้อมกับ PROTECS™ ซึ่งเป็นอุปกรณ์ป้องกันเข็มฉีดยา (needle guard device) เพื่อช่วยป้องกันการถูกเข็มตำหลังจากการใช้ ซึ่งได้ระบุไว้บนกล่องยาแล้ว



- นำกระบอกฉีดยาออกมาจากตู้เย็น เพื่อให้สารละลายยาฉีดอีเพรกซ์ที่อยู่ในกระบอกฉีดยามีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้อง โดยทั่วไปจะใช้เวลาประมาณ 15-30 นาที ห้ามดึงปลอกเข็มออกจากกระบอกฉีดยาขณะที่รอให้ยาฉีดมีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้อง
- ตรวจสอบกระบอกฉีดยา ว่าเป็นขนาดยาที่ต้องการฉีด ยายังไม่หมดอายุ กระบอกฉีดยาอยู่ในสภาพดี ยาที่บรรจุอยู่เป็นของเหลวใสและไม่เย็นจนแข็ง
- เลือกตำแหน่งของร่างกายที่จะฉีดยา ตำแหน่งที่ดี คือ ที่บริเวณต้นขา และบริเวณรอบๆ ท้อง แต่ต้องห่างออกมาจากสะดือ ฉีดสลับตำแหน่งกันในแต่ละวัน
- ล้างมือของคุณให้สะอาด ใช้สำลีชุบน้ำยาฆ่าเชื้อโรเซตบริเวณตำแหน่งที่จะฉีดยา เพื่อฆ่าเชื้อ
- ถือกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดด้วยการจับที่ตัวกระบอกฉีดยา โดยด้านเข็มฉีดยาที่มีปลอกเข็มชี้ขึ้น
- ห้ามถือด้วยการจับที่หัวก้านเข็ม ก้านสูบ ปีกป้องกันเข็ม หรือปลอกเข็ม
- ห้ามดึงก้านสูบ ไม่ว่าเวลาใด ๆ ก็ตาม
- ห้ามดึงปลอกเข็มออกจากกระบอกฉีดยาจนกว่าคุณจะพร้อมที่จะฉีดอีเพรกซ์
- ดึงปลอกเข็มออกจากกระบอกฉีดยา โดยถือตัวกระบอกฉีดยาไว้แล้วค่อยๆ ดึงปลอกเข็มออกอย่างระมัดระวังโดยไม่ใช้การบิด อย่าดันก้านสูบ ไม่สัมผัสเข็ม ห้ามเขย่ากระบอกฉีดยา
- ห้ามแตะต้องปีกป้องกันเข็ม เพื่อป้องกันการเก็บซ่อนเข็มโดยอุปกรณ์ป้องกันเข็มฉีดยาก่อนการฉีด
- ดึงเนื้อบริเวณที่จะฉีดยาขึ้นมาให้อยู่ระหว่างนิ้วโป้งและนิ้วชี้ ห้ามบีบเค้น
- แหงเข็มฉีดยาเข้าไปจนสุด
- ดันที่ก้านสูบนิ้วโป้งของคุณจนกระทั่งดันของเหลวในกระบอกฉีดยาออกไปจนหมด ค่อยๆ ดันก้านสูบซ้ำๆ และยังคงดึงเนื้อบริเวณที่ฉีดยาอยู่ อุปกรณ์ป้องกันเข็มฉีดยา จะไม่ทำงานถ้ายังฉีดยาไม่หมดหลอด คุณอาจได้ยินเสียงคลิกเมื่ออุปกรณ์ป้องกันเข็มฉีดยาถูกกระตุ้นให้ทำงานแล้ว
- เมื่อดันก้านสูบไปจนสุดแล้ว จึงดึงเข็มฉีดยาออกและปล่อยผิวหนังที่ดึงอยู่
- เอานิ้วโป้งของคุณออกมาจากที่ก้านสูบอย่างช้าๆ ปล่อยให้กระบอกฉีดยาเคลื่อนขึ้นจนกระทั่งเข็มฉีดยาทั้งหมดถูกป้องกันด้วยอุปกรณ์ป้องกันเข็มฉีดยา

- เมื่อเข็มฉีดยาถูกดึงออกจากผิวหนังของคุณ อาจมีเลือดออกเล็กน้อยตรงบริเวณที่ฉีดยาได้ ซึ่งเป็นสิ่งปกติ คุณอาจกดบริเวณที่ฉีดยาด้วยสำลีที่ชุบน้ำยาฆ่าเชื้อโรคเป็นเวลาสัก 2-3 วินาทีหลังจากฉีดยาแล้ว
- หักกระบอกฉีดยาที่ใช่แล้ว ในที่ทิ้งที่ปลอดภัย
- อีเพรกซ์ 1 เข็มใช้ฉีดเพียง 1 ครั้งเท่านั้น หลังจากฉีดยาเสร็จเรียบร้อยแล้วถ้ายังมีของเหลวใดๆ เหลือตกค้างในกระบอกฉีดยาให้ทิ้งไปด้วยวิธีที่เหมาะสม อย่านำกลับมาใช้ต่อ

จะทำอย่างไรถ้าคุณลืมฉีดอีเพรกซ์

ให้รีบฉีดอีเพรกซ์ทันทีที่นึกได้ แต่ถ้าคุณนึกได้ในวันที่จะต้องฉีดอีเพรกซ์เข็มต่อไป ให้คุณเข้ารับการฉีดยาครั้งที่ลืมนั้นไป และให้คุณกลับไปฉีดยาตามแผนการรักษาตามปกติ ห้ามฉีดยาเพิ่มเป็นสองเท่า

ผลิตโดย

Cilag AG, Schaffhausen ประเทศสวิตเซอร์แลนด์

เลขทะเบียนตำรับยาและวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

| ชื่อผลิตภัณฑ์ | เลขทะเบียนตำรับยา | วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา |
|--|-------------------|-----------------------------------|
| อีเพรกซ์ (กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด 2,000 IU/0.5 mL) | 1C 7/54 (B) | 2 พฤษภาคม 2554 |
| อีเพรกซ์ (กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด 40,000 IU/mL) | 1C 8/54 (B) | 2 พฤษภาคม 2554 |
| อีเพรกซ์ (กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด 10,000 IU/mL) | 1C 9/54 (B) | 2 พฤษภาคม 2554 |

วันที่แก้ไขเอกสารกำกับยาล่าสุด

วว-ดตด-ปปปป (CCDS version 10-Sep-2021)

นำเข้าโดย

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยากฎาติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล aepqcjacth@its.jnj.com

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ผ่านอีเมล medinfosea@its.jnj.com

เอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ฉบับภาษาอังกฤษ

EPREX®

WARNING: PURE RED BLOOD CELL APLASIA (PRCA)

According to the increased incidence of antibody-mediated pure red blood cell aplasia (PRCA) in chronic renal failure patients who were administered Epoetin subcutaneously for long term treatment, as well as Hepatitis C patients who were treated with Epoetin, interferon and ribavirin as combination therapy.

For those chronic renal failure patients, who poorly responsive to ESA therapy and require transfusion, a reticulocyte count testing should be investigated. In case of reticulocyte index less than 20,000/microliters or less than 0.5% with normal platelets and white blood cells, the anti-erythropoietin antibodies and bone marrow testing should be performed to investigate the PRCA. Unless the test results are clear, the patient should be warned to discontinue the treatment with Epoetin including ESA therapy due to cross-reaction.

PRODUCT NAME

EPREX® (Epoetin alfa)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Epoetin alfa, a glycoprotein produced by recombinant DNA technology, is the active ingredient. EPREX is a sterile, clear, colorless, buffered parenteral solution for intravenous or subcutaneous injection.

Human serum albumin-free (HSA) free, phosphate-buffered, formulations
EPREX in pre-filled syringes

| Concentration of EPREX International Units | mcg | Volume per syringe (mL) |
|---|-------|-------------------------|
| 2000 | 16.8 | 0.5 |
| 3000 | 25.2 | 0.3 |
| 4000 | 33.6 | 0.4 |
| 5000 | 42.0 | 0.5 |
| 6000 | 50.4 | 0.6 |
| 8000 | 67.2 | 0.8 |
| 10000 | 84.0 | 1.0 |
| 20000 | 168.0 | 0.5 |
| 30000 | 252.0 | 0.75 |
| 40000 | 336.0 | 1.0 |

For excipients, see *List of Excipients*.

CLINICAL INFORMATION

Indications

EPREX is indicated for the treatment of anemia associated with chronic renal failure in pediatric and adult patients on hemodialysis and peritoneal dialysis.

EPREX is indicated for the treatment of severe anemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis.

EPREX is indicated for the treatment of anemia and reduction of transfusion requirements in adult cancer patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy.

EPREX is indicated for the treatment of anemia in adult HIV-infected patients being treated with zidovudine having endogenous erythropoietin levels ≤ 500 mU/mL.

EPREX is indicated in adults to facilitate autologous blood collection within a predeposit program and decrease the risk of receiving allogeneic blood transfusions in patients with moderate anemia (hematocrits of 33-39%, hemoglobin of 10-13 g/dL, [6.2-8.1 mmol/L], no iron deficiency), who are scheduled for major elective surgery and are expected to require more blood than that which can be obtained through autologous blood collection techniques in the absence of EPREX. Treatment should only be given to patients if blood saving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a large volume of blood (4 or more units of blood for females or 5 or more units for males).

EPREX is indicated to augment erythropoiesis in the perisurgical period in order to reduce allogeneic blood transfusions and correct postoperative anemia in adult non-iron deficient patients undergoing major elective orthopedic surgery. Use should be restricted to patients with moderate anemia (*e.g.*, Hb 10-13 g/dL) who do not have an autologous predonation program available and with expected moderate blood loss (900 to 1800 mL).

EPREX is indicated for the treatment of anemia (hemoglobin concentration of ≤ 10 g/dL) in adults with low- or intermediate 1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) who have low serum erythropoietin (< 200 mU/mL).

Dosage and Administration

General considerations for administration

EPREX may be administered by intravenous or subcutaneous injection.

As for any parenterally administered drug, the injection solution should be inspected for particles and discoloration prior to administration. Do not shake; shaking may denature the glycoprotein, rendering it inactive.

Each EPREX syringe is for single use only; only one dose of EPREX should be administered from each syringe.

EPREX in single use syringes contains no preservatives. Do not re-use syringe. Discard unused portion.

Intravenous injection

EPREX should be administered over at least one to five minutes, depending on the total dose.

A slower injection may be preferable in patients who react to the treatment with flu-like symptoms.

In hemodialysis patients, a bolus injection may be given during dialysis via a suitable venous port in the dialysis line. Alternatively, at the completion of a hemodialysis session, the injection can be given via the fistula needle tubing, followed by 10 mL of isotonic saline to rinse the tubing and to ensure satisfactory injection of the product into the circulation.

EPREX should not be administered by intravenous infusion or mixed with other drugs.

Subcutaneous injection

The maximum volume per injection site should be 1 mL. In case of larger volumes, more than one injection site should be used.

The injections should be given in the limbs or the anterior abdominal wall.

In situations where the physician determines that a patient or caregiver can safely and effectively administer EPREX subcutaneously, instruction as to the proper dosage and administration should be provided.

Dosage

Chronic Renal Failure Patients

In patients with chronic renal failure where intravenous access is routinely available (hemodialysis patients), administration by the intravenous route is preferable. Where intravenous access is not readily available (patients not yet undergoing dialysis and peritoneal dialysis patients), EPREX may be administered subcutaneously.

The hemoglobin concentration aimed for should be between 10 to 12 g/dL (6.2-7.5 mmol/L) in adults and 9.5 to 11 g/dL (5.9-6.8 mmol/L) in children.

In patients with chronic renal failure, maintenance hemoglobin concentration should not exceed the upper limit of the hemoglobin concentration range (see *Warnings and Precautions, Renal Failure Patients*).

When changing the route of administration, the same dose should be used initially and then titrated to keep hemoglobin in the hemoglobin concentration range.

In the correction phase, the dose of EPREX should be increased if the hemoglobin does not increase at least 1 g/dL (0.62 mmol/L) per month.

A clinically significant increase in hemoglobin is usually not observed in less than 2 weeks and may require up to 6-10 weeks in some patients.

When the hemoglobin concentration is within range, the dose should be decreased by 25 IU/kg/dose in order to avoid exceeding the hemoglobin concentration range. Dose should be reduced when hemoglobin approaches 12 g/dL.

Dose reductions may be made by omitting one of the weekly doses or by decreasing the amount of each dose.

Adult Hemodialysis Patients

In patients on hemodialysis, where intravenous access is readily available, administration by the intravenous route is preferable.

The treatment is divided into two stages:

Correction phase

50 IU/kg three times per week.

When necessary, dose adjustments should be made in increments of 25 IU/kg three times per week at intervals of at least 4 weeks until the hemoglobin concentration range (10-12 g/dL [6.2-7.5 mmol/L]) is achieved.

Maintenance phase

Adjust dosage in order to maintain hemoglobin values at the desired level: Hb between 10 and 12 g/dL (6.2 – 7.5 mmol/L).

The maintenance dose should be individualized for each chronic renal failure patient. The recommended total weekly dose is between 75 and 300 IU/kg.

Available data suggest that patients with a baseline hemoglobin (<6 g/dL or <3.7 mmol/L) may require higher maintenance doses than patients with a baseline hemoglobin (>8 g/dL or >5 mmol/L).

Pediatric Hemodialysis Patients

The treatment is divided into two stages:

Correction phase

50 IU/kg three times per week by the intravenous route.

When necessary, dose adjustments should be made in increments of 25 IU/kg three times per week at intervals of at least 4 weeks until the hemoglobin concentration range (9.5-11 g/dL [5.9-6.8 mmol/L]) is achieved.

Maintenance phase

Appropriate adjustment of the dose should be made in order to maintain the hemoglobin concentration within the desired range between 9.5 g/dL to 11 g/dL (5.9 to 6.8 mmol/L).

Generally, children under 30 kg require higher maintenance doses than children over 30 kg and adults. For example, the following maintenance doses were observed in clinical trials after 6 months of treatment.

| Weight (kg) | Dose (IU/kg given 3x per week) | |
|-------------|--------------------------------|------------------------|
| | Median | Usual maintenance dose |
| <10 | 100 | 75-150 |
| 10-30 | 75 | 60-150 |
| >30 | 33 | 30-100 |

Available data suggest that patients whose initial hemoglobin is very low (hemoglobin <6.8 g/dL [4.2 mmol/L]) may require higher maintenance doses than patients whose initial hemoglobin is higher (hemoglobin >6.8 g/dL [4.2 mmol/L]).

Adult Peritoneal Dialysis Patients

In peritoneal dialysis patients, where intravenous access is not readily available, EPREX may be administered subcutaneously.

The treatment is divided into two stages:

Correction phase

50 IU/kg twice per week.

When necessary, dose adjustments should be made in increments of 25 IU/kg twice per week at intervals of at least 4 weeks until the hemoglobin concentration range (10-12 g/dL [6.2-7.5 mmol/L]) is achieved.

Maintenance phase

The usual dose to maintain the hemoglobin concentration range (10-12 g/dL [6.2-7.5 mmol/L]) is between 25 and 50 IU/kg twice per week in two equal injections.

Pediatric Peritoneal Dialysis Patients

The treatment is divided into two stages:

Correction phase

50 IU/kg three times per week by the intravenous or subcutaneous route.

When necessary, dose adjustments should be made in increments of 25 IU/kg three times per week at intervals of at least 4 weeks until the hemoglobin concentration range (9.5-11 g/dL [5.90-6.83 mmol/L]) is achieved.

Maintenance phase

Generally, children <30 kg require higher maintenance doses than children >30 kg and adults. For example, the following maintenance doses were observed in clinical trials after 6 months of treatment.

| Weight (kg) | Dose (IU/kg given 3x week) | |
|-------------|----------------------------|------------------------|
| | Median | Usual maintenance dose |
| <10 | 100 | 75-150 |
| 10-30 | 75 | 60-150 |
| >30 | 33 | 30-100 |

Available data suggest that patients with an initial hemoglobin <6.8 g/dL (4.2 mmol/L) may require higher maintenance doses than patients with an initial hemoglobin >6.8 g/dL (4.2 mmol/L).

Adult Predialysis Patients (Adult Patients With End Stage Renal Insufficiency)

In patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis, where intravenous access is not readily available, EPREX may be administered subcutaneously.

The treatment is divided into two stages:

Correction phase

50 IU/kg three times per week.

When necessary, dose adjustments should be made in increments of 25 IU/kg three times per week at intervals of at least 4 weeks until the hemoglobin concentration range (10-12 g/dL [6.2-7.5 mmol/L]) is achieved.

Maintenance phase

The usual dose to maintain the hemoglobin concentration range is between 17 and 33 IU/kg three times per week.

The maximum dosage should not exceed 200 IU/kg 3 times per week.

During the maintenance phase, EPREX can be administered either 3 times per week, and in the case of subcutaneous administration, once weekly or once every 2 weeks.

Appropriate adjustment of dose and dose intervals should be made in order to maintain hemoglobin values at the desired level: Hb between 10 and 12 g/dL (6.2 – 7.5 mmol/L). Extending dose intervals may require an increase in dose.

The maximum dosage should not exceed 150 IU/kg 3 times per week, 240 IU/kg (up to a maximum of 20000 IU) once weekly, or 480 IU/kg (up to a maximum of 40000 IU) once every 2 weeks.

Cancer Patients

Adult Cancer Patients

The subcutaneous route of administration should be used.

The hemoglobin concentration range should be 10 to 12 g/dL (7.5 mmol/L) in men and women and it should not be exceeded.

EPREX therapy should continue until one month after the end of chemotherapy. However, the need to continue EPREX therapy should be re-evaluated periodically.

The initial dose for the treatment of anemia should be 150 IU/kg 3 times per week.

Alternatively, EPREX can be administered at an initial dose of 40000 IU subcutaneously once weekly.

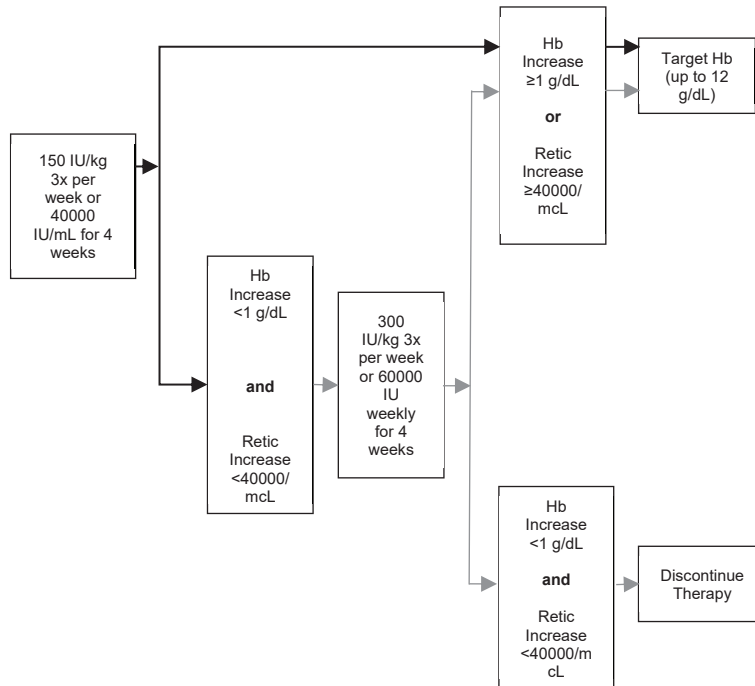
If after 4 weeks of treatment at the initial dose, the hemoglobin has increased by at least 1 g/dL (0.6 mmol/L) or the reticulocyte count has increased ≥ 40000 cells/mcL above baseline the dose should remain unchanged.

If after 4 weeks of treatment at the initial dose, the hemoglobin has not increased by ≥ 1 g/dL (0.6 mmol/L) and the reticulocyte count has not increased by ≥ 40000 cells/mcL above baseline, in the absence of red blood cell transfusion, the dose should be increased to 300 IU/kg 3 times per week or 60000 IU weekly.

If after 4 weeks of additional therapy with 300 IU/kg 3 times per week or 60000 IU weekly, the hemoglobin has increased ≥ 1 g/dL (≥ 0.6 mmol/L), or the reticulocyte count has increased ≥ 40000 cells/mcL, the dose should remain unchanged.

If after 4 weeks of additional therapy with 300 IU/kg three times per week or 60000 IU per week, the hemoglobin has increased < 1 g/dL (0.6 mmol/L) and the reticulocyte count has increased < 40000 cells/mcL above baseline, response is unlikely and treatment should be discontinued.

The recommended dosing regimen is described in the following diagram:



A rate of rise in hemoglobin of greater than 1 g/dL (0.6 mmol/L) per 2 week or 2 g/dL (1.25 mmol/L) per month or hemoglobin levels of >12 g/dL (>8.1 mmol/L) should be avoided. If the hemoglobin is rising by more than 1 g/dL (0.6 mmol/L) per two week or 2 g/dL (1.25 mmol/L) per month or hemoglobin is approaching 12 g/dL (7.5 mmol/L), reduce the EPREX dose by about 25-50% depending upon the rate of rise of hemoglobin. If the hemoglobin exceeds 12 g/dL (7.5 mmol/L), withhold therapy until it falls below 12 g/dL (7.5 mmol/L) and then reinitiate EPREX therapy at a dose 25% below the previous dose.

Pediatric Cancer Patients

Published literature has reported the use in pediatric cancer patients between the ages 6 months to 18 years who were treated with 25 to 300 IU/kg of EPREX by subcutaneous or intravenous injection, three to seven times per week that resulted in an increase in hemoglobin and a decrease in transfusion requirements.

Epoetin alfa 600 IU/kg once weekly has been evaluated in studies in pediatric cancer patients (see *Clinical Studies, Pediatric Population*).

Zidovudine Treated HIV-Infected Patients

Adult Zidovudine Treated HIV-Infected Patients

Prior to beginning EPREX, it is recommended that the endogenous serum erythropoietin level be determined prior to transfusion. Available data suggest that patients with endogenous serum erythropoietin levels >500 mU/mL are unlikely to respond to therapy with EPREX.

The treatment is divided into two stages:

Correction phase

100 IU/kg three times per week by the subcutaneous or intravenous route for 8 weeks.

If the response is not satisfactory (*i.e.*, reduced transfusion requirements or increased hemoglobin) after 8 weeks of therapy, the dose of EPREX can be increased. Dose increases should be made in increments of 50 to 100 IU/kg three times per week at intervals of at least 4 weeks. If patients have not responded satisfactorily to a EPREX dose of 300 IU/kg three times per week, it is unlikely that they will respond to higher doses.

Maintenance phase

After the desired response is attained, the dose should be titrated to maintain the hematocrit between 30-35%, based on factors such as variations in zidovudine dose and the presence of intercurrent infections or inflammatory episodes. If the hematocrit exceeds 40%, the dose should be discontinued until the hematocrit decreases to 36%. When treatment is resumed, the dose should be reduced by 25% and then titrated to maintain the desired hematocrit.

In zidovudine-treated HIV-infected patients the hemoglobin concentration should not exceed 12 g/dL (7.5 mmol/L).

Adult Surgery Patients in an Autologous Pre-Donation Program

The intravenous route of administration should be used. EPREX should be administered after the completion of each blood donation procedure.

Mildly anemic patients (hematocrit of 33 to 39% and/or hemoglobin 10 to 13 g/dL (6.2-8.1 mmol/L) requiring predeposit of ≥ 4 units of blood should be treated with EPREX at 600 IU/kg 2 times weekly for 3 weeks prior to surgery.

For those patients who require a lesser degree of erythropoietic stimulation, a dose regimen of 150-300 IU/kg administered twice weekly has been shown to augment autologous pre-donation and to decrease the subsequent decline in hematocrit.

Adult Perisurgery Patients (Without Autologous Blood Donation)

The subcutaneous route of administration should be used.

The recommended dose regimen is 600 IU/kg of EPREX given weekly for three weeks (days -21, -14 and -7) prior to surgery and on the day of surgery.

In cases where there is a medical need to reduce the time before surgery to less than three weeks, the recommended dose regimen is 300 IU/kg for 10 consecutive days before surgery, on the day of surgery and up to 4 days after surgery. 300 IU/kg/day is recommended for hemoglobin levels ≤ 13 g/dL (8.1 mmol/L). If the hemoglobin level reaches 15 g/dL, or higher, administration of EPREX should be stopped and further doses should not be given.

Adult Patients with low- or intermediate-1-risk MDS

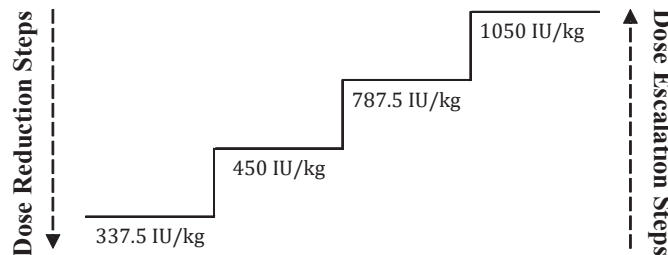
The subcutaneous route of administration should be used.

EPREX should be administered to low- or intermediate-1- risk MDS patients with anemia (e.g. hemoglobin concentration ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)).

The recommended starting dose is EPREX 450 IU/kg (maximum total dose is 40000 IU) administered subcutaneously once every week.

It is recommended that response be assessed at week 8. If no erythroid response is achieved after 8 weeks according to IWG 2006 criteria (see section 5.1- *Pharmacodynamic properties - Clinical efficacy and safety*), and the hemoglobin concentration is below 11 g/dL (6.8 mmol/L), the dose should be increased from 450 IU/kg once every week to 1050 IU/kg once every week (maximum dose is 80000 IU per week).

Appropriate dose adjustments should be made to maintain hemoglobin concentrations within the target range of 10 g/dL to 12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L). See diagram below for guidelines for stepwise dose adjustment. EPREX should be withheld or the dose reduced when the hemoglobin concentration exceeds 12 g/dL (7.5 mmol/L). Upon dose reduction, if hemoglobin concentration drops ≥ 1 g/dL the dose should be increased.



A sustained hemoglobin concentration of greater than 12 g/dL (7.5 mmol/L) should be avoided.

Special populations

Pediatrics (17 years of age and younger)

Treatment of pediatric patients with chemotherapy-induced anemia

The safety and efficacy of EPREX in pediatric patients receiving chemotherapy have not been established.

Treatment of pediatric Zidovudine treated HIV-infected patients

The safety and efficacy of EPREX in pediatric Zidovudine treated HIV-infected patients have not been established.

Treatment of pediatric surgery patients in an autologous predonation program

The safety and efficacy of EPREX in pediatric surgery patients in an autologous predonation program have not been established.

Treatment of pediatric patients scheduled for major elective orthopedic surgery

The safety and efficacy of EPREX in pediatric patients scheduled for major elective orthopedic surgery have not been established.

Elderly (65 years of age and older)

Dose selection and adjustment for an elderly patient should be individualized to achieve and maintain the hemoglobin concentration range.

Contraindications

Patients who develop antibody-mediated Pure Red Cell Aplasia (PRCA) following treatment with any erythropoietin should not receive EPREX or any other erythropoietin (see *Warnings and Precautions, Pure Red Cell Aplasia*).

Uncontrolled hypertension.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

All contraindications associated with autologous blood predonation programs should be respected in patients being supplemented with EPREX.

The use of EPREX in patients scheduled for major elective orthopedic surgery and not participating in an autologous blood predonation program is contraindicated in patients with severe coronary, peripheral arterial, carotid or cerebral vascular disease, including patients with recent myocardial infarction or cerebral vascular accident.

Surgery patients who for any reason cannot receive adequate antithrombotic prophylaxis.

Warnings and Precautions**Hypertension**

In all patients receiving EPREX, blood pressure should be closely monitored and controlled as necessary. EPREX should be used with caution in the presence of untreated, inadequately treated or poorly controllable hypertension.

It may be necessary to initiate or increase anti-hypertensive treatment during EPREX therapy. If blood pressure cannot be controlled, EPREX treatment should be discontinued.

Hypertensive crisis with encephalopathy and seizures, requiring the immediate attention of a physician and intensive medical care, have occurred also during EPREX treatment in patients with previously normal or low blood pressure. Particular attention should be paid to sudden stabbing migraine-like headaches as a possible warning signal (see *Adverse Reactions*).

Pure Red Cell Aplasia

Antibody-mediated PRCA has been reported after epoetin treatment.

Cases also have been rarely reported in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin, when ESAs are used concomitantly. ESAs are not approved in the management of anemia associated with hepatitis C.

In chronic renal failure patients developing sudden lack of efficacy, defined by a decrease in hemoglobin (1 to 2 g/dL per month) with increased need for transfusions, a reticulocyte count should be obtained and typical causes of non-response (e.g., iron folate or Vitamin B12 deficiency, aluminum intoxication, infection or inflammation, blood loss, hemolysis and bone marrow fibrosis of any origin) should be investigated. If the reticulocyte count corrected for anemia (i.e., the reticulocyte "index") is low ($<20000/\text{mm}^3$ or $<20000/\text{mCL}$ or $<0.5\%$) platelet and white blood cell counts are normal, and if no other cause of loss of effect has been found, anti-erythropoietin antibodies should be determined and a bone marrow examination should be considered for diagnosis of PRCA.

If anti-erythropoietin, antibody-mediated PRCA is suspected, therapy with EPREX should be discontinued immediately. No other ESA therapy should be commenced because of the risk of cross-reaction. Appropriate therapy, such as blood transfusions, may be given to patients when indicated.

General

EPREX should be used with caution in patients with epilepsy, history of seizures, or medical conditions associated with a predisposition to seizure activity such as CNS infections and brain metastases.

EPREX should be used with caution in patients with chronic liver failure. The safety of EPREX has not been established in patients with hepatic dysfunction. Due to decreased metabolism, patients with hepatic dysfunction may have increased erythropoiesis with EPREX.

An increased incidence of thrombotic vascular events (TVEs) has been observed in patients receiving ESAs (see *Adverse Reactions*). These include venous and arterial thromboses and embolism (including some with fatal outcomes), such as deep venous thrombosis, pulmonary emboli, retinal thrombosis, and myocardial infarction. Additionally, cerebrovascular accidents (including cerebral infarction, cerebral hemorrhage and transient ischemic attacks) have been reported.

The reported risk of TVEs should be carefully weighed against the benefits to be derived from treatment with EPREX particularly in patients with pre-existing risk factors.

In all patients, hemoglobin concentration should be closely monitored due to a potential increased risk of thromboembolic events and fatal outcomes when patients are treated at hemoglobin concentrations above the range for the indication of use.

The safety and efficacy of EPREX therapy have not been established in patients with underlying hematologic diseases (e.g., hemolytic anemia, sickle cell anemia, thalassemia).

There may be a moderate dose-dependent rise in the platelet count, within the normal range, during treatment with EPREX. This regresses during the course of continued therapy. In addition, thrombocytopenia above the normal range has been reported. It is recommended that the platelet count should be regularly monitored during the first 8 weeks of therapy.

Other causes of anemia (iron, folate or Vitamin B₁₂ deficiency, aluminum intoxication, infection or inflammation, blood loss, hemolysis and bone marrow fibrosis of any origin) should be evaluated and treated prior to initiating therapy with EPREX, and when deciding to increase the dose. In most cases, the ferritin values in the serum fall simultaneously with the rise in packed cell volume. In order to ensure optimum response to EPREX, adequate iron stores should be assured and iron supplementation should be administered if necessary:

- For chronic renal failure patients, iron supplementation (elemental iron 200-300 mg/day orally for adults and 100-200 mg/day orally for pediatrics) is recommended if serum ferritin levels are below 100 ng/mL.
- For cancer patients, iron supplementation (elemental iron 200-300 mg/day orally) is recommended if transferrin saturation is below 20%.
- For patients in an autologous predeposition program, iron supplementation (elemental iron 200 mg/day orally) should be administered several weeks prior to initiating the autologous predeposit in order to achieve high iron stores prior to starting EPREX therapy, and throughout the course of EPREX therapy.
- For patients scheduled for major elective orthopedic surgery, iron supplementation (elemental iron 200 mg/day orally) should be administered throughout the course of EPREX therapy. If possible, iron supplementation should be initiated prior to starting EPREX therapy to achieve adequate iron stores.

Very rarely, the initial presentation or exacerbation of porphyria has been observed in EPREX-treated patients. EPREX should be used with caution in patients with porphyria.

Blistering and skin exfoliation reactions including erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in a small number of patients treated with EPREX. Discontinue EPREX therapy immediately if a severe cutaneous reaction, such as SJS/TEN, is suspected.

The needle cover on the EPREX pre-filled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are not necessarily equivalent. Therefore, it should be emphasized that patients should only be switched from one ESA (such as EPREX) to another ESA with the authorization of the treating physician.

Geriatric Use

Among 1051 patients enrolled in the 5 clinical studies of EPREX for reduction of allogeneic blood transfusions in patients undergoing elective surgery 745 received EPREX and 306 received placebo. Of the 745 patients who received EPREX, 432 (58%) were aged 65 and over, while 175 (23%) were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between geriatric and younger patients. The dose requirements for EPREX in geriatric and younger patients within the 4 studies using the three times per week schedule were similar. Insufficient numbers of patients were enrolled in the study using the weekly dosing regimen to determine whether the dosing requirements differ for this schedule.

Of the 882 patients enrolled in the 3 studies of chronic renal failure patients on dialysis, 757 received EPREX and 125 received placebo. Of the 757 patients who received EPREX, 361 (47%) were aged 65 and over, while 100 (13%) were 75 and over. No differences in safety or effectiveness were observed between geriatric and younger patients. Dose selection and adjustment for an elderly patient should be individualized to achieve and maintain the hemoglobin concentration range (see *Dosage and Administration*).

Insufficient numbers of patients age 65 or older were enrolled in clinical studies for the treatment of anemia associated with pre-dialysis chronic renal failure, cancer chemotherapy, and Zidovudine-treatment of HIV infection to determine whether they respond differently from younger subjects.

Renal Failure Patients

Treatment of symptomatic anemia in adult and pediatric chronic renal failure patients:

Chronic renal failure patients being treated with EPREX should have hemoglobin levels measured on a regular basis until a stable level is achieved, and periodically thereafter.

In chronic renal failure patients the rate of increase in hemoglobin should be approximately 1 g/dL (0.62 mmol/L)/per month and should not exceed 2 g/dL (1.2 mmol/L)/per month to minimize risks of an increase in hypertension. Dose should be reduced when hemoglobin approaches 12 g/dL.

In patients with chronic renal failure, maintenance hemoglobin concentration should not exceed the upper limit of the hemoglobin concentration range as recommended under Dosage and Administration. Hemoglobin levels targeted to 13 g/dL or higher may be associated with a higher risk of cardiovascular events, including death.

Some patients with more extended dosing intervals (greater than once weekly) of EPREX may not maintain adequate hemoglobin levels (see *Pharmacological Properties, Pharmacodynamic Properties*) and may require an increase in EPREX dose. Hemoglobin levels should be monitored regularly.

Patients with chronic renal failure and insufficient hemoglobin response to ESA therapy may be at even greater risk for cardiovascular events and mortality than other patients.

Based on information available to date, the use of EPREX in predialysis end stage renal insufficiency patients does not accelerate the rate of progression of renal insufficiency.

Shunt thromboses have occurred in hemodialysis patients, especially in those who have a tendency to hypotension or whose arteriovenous fistula exhibit complications (e.g., stenoses, aneurisms, etc.) Early shunt revision and thrombosis prophylaxis by administration of acetylsalicylic acid, for example, is recommended in these patients.

Hyperkalemia has been observed in isolated cases, though causality has not been established. Serum electrolytes should be monitored in chronic renal failure patients. If an elevated or rising serum potassium level is detected, then in addition to the appropriate treatment of the hyperkalemia, consideration should be given to ceasing EPREX administration until the serum potassium level has been corrected.

As a result of an increase in packed cell volume, hemodialysis patients receiving EPREX frequently require an increase in heparin dose during dialysis. If heparinization is not optimal, occlusion of the dialysis system is possible.

In some female chronic renal failure patients, menses have resumed following EPREX therapy; the possibility of potential pregnancy should be discussed and the need for contraception evaluated.

Cancer Patients

Cancer patients on EPREX should have hemoglobin levels measured on a regular basis until a stable level is achieved and periodically thereafter.

ESAs are growth factors that primarily stimulate red blood cell production. Erythropoietin receptors may be expressed on the surface of a variety of tumor cells. As with all growth factors, there is a concern that ESAs could stimulate the growth of tumors.

In controlled clinical studies, use of EPREX and other ESAs have shown:

- decreased locoregional control in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy when administered to achieve a hemoglobin concentration level of greater than 14 g/dL (8.7 mmol/L),
- shortened overall survival and increased deaths attributed to disease progression at 4 months in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy when administered to a hemoglobin concentration level of 12 to 14 g/dL (7.5 to 8.7 mmol/L),
- Another ESA (darbepoietin alfa) increased risk of death when administered to achieve a hemoglobin concentration level of 12 g/dL (7.5 mmol/L) in patients with active malignant disease receiving neither chemotherapy nor radiation therapy. ESAs are not indicated for use in this patient population.

In view of the above, the decision to administer recombinant erythropoietin treatment should be based on a benefit-risk assessment with the participation of the individual patient, which should take into account the specific clinical context. Factors to consider in this assessment include: the type of tumor and its stage; the degree of anemia; life-expectancy; the environment in which the patient is being treated; and patient preference (see *Pharmacological Properties, Pharmacodynamic Properties*).

In cancer patients receiving chemotherapy, the 2-3 week delay between ESA administration and the appearance of erythropoietin-induced red cells should be considered when assessing whether or not EPREX therapy is appropriate (in particular for patients at risk of transfusion).

HIV-Infected Patients

If HIV-infected patients fail to respond or maintain a response to EPREX, other etiologies including iron deficiency anemia should be considered and evaluated.

Adult Surgery Patients in an Autologous Pre-Donation Program

All special warnings and special precautions associated with autologous blood donation programs, especially routine volume replacement, should be respected in patients being supplemented with EPREX.

Adult Perisurgery Patients (Without Autologous Blood Donation)

Good blood management practices should always be used in the perisurgical setting.

Patients scheduled for major elective orthopedic surgery should receive adequate antithrombotic prophylaxis, as thrombotic and vascular events may occur in surgical patients, especially in those with underlying cardiovascular disease. In addition, special precaution should be taken in patients with predisposition for development of DVTs. Moreover, in patients with a baseline hemoglobin of >13 g/dL (8.1 mmol/L), the possibility that EPREX treatment may be associated with an increased risk of postoperative thrombotic/vascular events cannot be excluded. Therefore, it should not be used in patients with baseline hemoglobin >13 g/dL (8.1 mmol/L).

The use of EPREX is not recommended in perisurgery patients with a baseline hemoglobin of >13 g/dL (8.1 mmol/L).

Interactions

No evidence exists that indicates that treatment with EPREX alters the metabolism of other drugs. Drugs that decrease erythropoiesis may decrease the response to EPREX.

Since cyclosporin is bound by red blood cells there is potential for a drug interaction. If EPREX is given concomitantly with cyclosporin, blood levels of cyclosporin should be monitored and the dose of cyclosporin adjusted as the hematocrit rises.

No evidence exists that indicates an interaction between EPREX and G-CSF or GM-CSF with regard to hematological differentiation or proliferation of tumor cells from biopsy specimens in vitro.

The effect of EPREX may be potentiated by the simultaneous therapeutic administration of a hematinic agent, such as ferrous sulphate, when a deficiency state exists.

In patients with metastatic breast cancer, subcutaneous co-administration of 40000 IU/mL EPREX with trastuzumab (6 mg/kg) had no effect on the pharmacokinetics of trastuzumab.

Pregnancy, Breast-feeding, and Fertility

Pregnancy

In animal studies, Epoetin alfa has been shown to decrease fetal body weight, delay ossification and increase fetal mortality when given in weekly doses of approximately 20 times the recommended human weekly dose. These changes are interpreted as being secondary to decreased maternal body weight gain.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

EPREX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus (see *Non-Clinical Information, Reproductive Toxicology*).

Breast-feeding

Erythropoietin is present in human milk. However, it is not known whether EPREX is distributed into human milk. EPREX should be used with caution in nursing women.

In pregnant or lactating surgical patients participating in an autologous blood predonation program, the use of EPREX is not recommended.

Fertility

The effect of EPREX on human fertility has not been studied (see *Non-Clinical Information, Reproductive Toxicology*).

Effects on Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effects of EPREX on the ability to drive and use machines have been performed.

Adverse Reactions

Throughout this section, adverse reactions are presented. Adverse reactions are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of EPREX based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal relationship with EPREX cannot be reliably established in individual cases. Further, because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Summary of the Safety Profile

The most frequent adverse reaction during treatment with EPREX is a dose-dependent increase in blood pressure or aggravation of existing hypertension. Monitoring of the blood pressure should be performed, particularly at the start of therapy.

The most frequently occurring adverse reactions observed in clinical trials of EPREX are diarrhea, nausea, vomiting, pyrexia, and headache. Influenza-like illness may occur especially at the start of treatment.

Respiratory tract congestion, which includes events of upper respiratory tract congestion, nasal congestion and nasopharyngitis, have been reported in studies with extended interval dosing in adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis.

An increased incidence of TVEs, has been observed in patients receiving ESAs (see *Warnings and Precautions*).

Hypersensitivity reactions, including cases of rash (including urticaria), anaphylactic reaction, and angioedema have been reported.

Hypertensive crisis with encephalopathy and seizures, requiring the immediate attention of a physician and intensive medical care, have occurred also during EPREX treatment in patients

with previously normal or low blood pressure. Particular attention should be paid to sudden stabbing migraine-like headaches as a possible warning signal.

Clinical Trial Experience

Of a total 3714 subjects in 29 randomized, double-blinded, placebo or standard of care (SOC) controlled studies, the overall safety profile of EPREX was evaluated in 2238 anemic subjects. Included were 228 EPREX-treated CRF subjects in 4 chronic renal failure studies (2 studies in predialysis, N=131 exposed CRF subjects not yet on dialysis and 2 in dialysis, N=97 exposed CRF subjects on dialysis); 1404 exposed cancer subjects in 16 studies of anemia due to chemotherapy; 144 exposed subjects in 4 HIV-infection studies; 147 exposed subjects in 2 studies for autologous blood donation; and 213 exposed subjects in 1 study in the perisurgical setting, and 102 exposed subjects in 2 studies in MDS. Adverse reactions reported by $\geq 1\%$ of subjects treated with EPREX in these trials are shown in the table below:

Table 1. Summary of Adverse Reactions Reported by ≥1% of Subjects in Clinical Studies With EPREX

| System/Organ Class | CRF | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|----------|-------------------|---------|-------------------|---------|-----------------------|---------|-------------------|---------|
| | <u>Predialysis</u> | | <u>Dialysis</u> | | <u>Oncology</u> | | <u>HIV</u> | | <u>ABD</u> | | <u>Surgery</u> | | <u>MDS</u> | |
| | EPO | Placebo | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Placebo |
| Adverse Reaction | N=131 | N=79 | N=97 | N=46 | N=1404 | N=930 | N=144 | N=153 | N=147 | N=112 | N=213 | N=103 | N=102 | N=53 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| Nausea | 14 (11) | 10 (13) | 23 (24) | 13 (28) | 265 (19) | 193 (21) | 36 (25) | 39 (25) | 26 (18) | 11 (10) | 96 (45) | 46 (45) | 1 (<1) | NR |
| Diarrhea | 16 (12) | 8 (10) | 7 (7) | 4 (9) | 168 (12) | 102 (11) | 43 (30) | 51 (33) | 5 (3) | 7 (6) | 18 (8) | 12 (12) | 1 (<1) | 1 (2) |
| Vomiting | 12 (9) | 6 (8) | 9 (9) | 8 (17) | 173 (12) | 134 (14) | 21 (15) | 24 (16) | 7 (5) | 1 (<1) | 36 (17) | 14 (14) | NR | NR |
| General disorders and administration site conditions | | | | | | | | | | | | | | |
| Chills | 6 (5) | 2 (3) | 10 (10) | 3 (7) | 33 (2) | 32 (3) | 5 (3) | 14 (9) | 8 (5) | 4 (4) | 12 (6) | 1 (<1) | NR | NR |

Table 1. Summary of Adverse Reactions Reported by ≥1% of Subjects in Clinical Studies With EPREX

| System/Organ Class | CRF | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|----------|-------------------|---------|-------------------|---------|-----------------------|---------|-------------------|---------|
| | <u>Predialysis</u> | | <u>Dialysis</u> | | <u>Oncology</u> | | <u>HIV</u> | | <u>ABD</u> | | <u>Surgery</u> | | <u>MDS</u> | |
| | EPO | Placebo | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Placebo |
| | N=131 | N=79 | N=97 | N=46 | N=1404 | N=930 | N=144 | N=153 | N=147 | N=112 | N=213 | N=103 | N=102 | N=53 |
| Adverse Reaction | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Influenza like illness | 1 (<1) | NR | 9 (9) | 6 (13) | 23 (2) | 10 (1) | 3 (2) | 1 (<1) | 4 (3) | 1 (<1) | 1(<1) | NR | NR | NR |
| Injection site reaction | 14 (11) | 16 (20) | 1 (1) | NR | 42 (3) | 31 (3) | 14 (10) | 13 (9) | NR | 1 (<1) | 39 (18) | 19 (18) | NR | NR |
| Pyrexia | 4 (3) | 4 (5) | 9 (9) | 6 (13) | 189 (13) | 130 (14) | 61 (42) | 52 (34) | 7 (5) | 3 (3) | 37 (17) | 27 (26) | NR | NR |
| Peripheral edema | 9 (7) | 10 (13) | NR | NR | 72 (5) | 34 (4) | 7 (5) | 5 (3) | 2 (1) | 2 (2) | 14 (7) | 4 (4) | NR | NR |

Metabolism and nutrition disorders

Table 1. Summary of Adverse Reactions Reported by ≥1% of Subjects in Clinical Studies With EPREX

| System/Organ Class | CRF | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-----------------------|---------|-------------------|---------|
| | <u>Predialysis</u> | | <u>Dialysis</u> | | <u>Oncology</u> | | <u>HIV</u> | | <u>ABD</u> | | <u>Surgery</u> | | <u>MDS</u> | |
| | EPO | Placebo | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Placebo |
| | N=131 | N=79 | N=97 | N=46 | N=1404 | N=930 | N=144 | N=153 | N=147 | N=112 | N=213 | N=103 | N=102 | N=53 |
| Adverse Reaction | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Hyperkalemia | 3 (2) | 3 (4) | 10 (10) | 2 (4) | 2 (<1) | 2 (<1) | NR | NR | NR | NR | NR | 1 (<1) | NR | NR |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| Arthralgia | 16 (12) | 6 (8) | 23 (24) | 3 (7) | 45 (3) | 43 (5) | 5 (3) | 11 (7) | 3 (2) | 3 (3) | 5 (2) | 3 (3) | NR | NR |
| Bone pain | 1 (<1) | NR | 6 (6) | 1 (2) | 47 (3) | 26 (3) | 3 (2) | NR | NR | 1 (<1) | 1 (<1) | NR | 1 (<1) | NR |
| Myalgia | 3 (2) | 1 (1) | 6 (6) | NR | 46 (3) | 25 (3) | 8 (6) | 9 (6) | 2 (1) | 3 (3) | 2 (<1) | NR | NR | NR |
| Pain in extremity | 7 (5) | 7 (9) | 15 (15) | 2 (4) | 37 (3) | 19 (2) | 10 (7) | 13 (8) | 6 (4) | 2 (2) | 7 (3) | 4 (4) | NR | NR |
| Nervous system disorders | | | | | | | | | | | | | | |

Table 1. Summary of Adverse Reactions Reported by ≥1% of Subjects in Clinical Studies With EPREX

| System/Organ Class | CRF | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------|---------|------------|---------|------------|---------|----------------|---------|------------|---------|
| | <u>Predialysis</u> | | <u>Dialysis</u> | | <u>Oncology</u> | | <u>HIV</u> | | <u>ABD</u> | | <u>Surgery</u> | | <u>MDS</u> | |
| | EPO | Placebo | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Placebo |
| | N=131 | N=79 | N=97 | N=46 | N=1404 | N=930 | N=144 | N=153 | N=147 | N=112 | N=213 | N=103 | N=102 | N=53 |
| Adverse Reaction | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Convulsion | 1 (<1) | 2 (3) | 2 (2) | NR | 12 (<1) | 4 (<1) | 2 (1) | 2 (1) | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Headache | 22 (17) | 14 (18) | ³³ (34) | 20 (43) | 98 (7) | 50 (5) | 28 (19) | 32 (21) | 17 (12) | 16 (14) | 25 (12) | 9 (9) | NR | NR |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| Cough | 5 (4) | 1 (1) | 9 (9) | 8 (17) | 98 (7) | 66 (7) | 37 (26) | 22 (14) | 2 (1) | 2 (2) | 10 (5) | NR | NR | NR |
| Resp tract congestion | NR | NR | 9 (9) | 2 (4) | NR | NR | 1 (<1) | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| Rash ^a | 8 (6) | 6 (8) | ¹¹ (11) | 2 (4) | 93 (7) | 47 (5) | 36 (25) | 19 (12) | 3 (2) | 2 (2) | 8 (4) | 2 (2) | NR | NR |

Table 1. Summary of Adverse Reactions Reported by ≥1% of Subjects in Clinical Studies With EPREX

| System/Organ Class | CRF | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-----------------------|---------|-------------------|---------|
| | <u>Predialysis</u> | | <u>Dialysis</u> | | <u>Oncology</u> | | <u>HIV</u> | | <u>ABD</u> | | <u>Surgery</u> | | <u>MDS</u> | |
| | EPO | Placebo | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Non-ESA | EPO | Placebo | EPO | Placebo |
| | N=131 | N=79 | N=97 | N=46 | N=1404 | N=930 | N=144 | N=153 | N=147 | N=112 | N=213 | N=103 | N=102 | N=53 |
| Adverse Reaction | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Vascular disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| Embolism and thrombosis ^b | 2 (2) | NR | 15 (15) | 2 (4) | 76 (5) | 33 (4) | 7 (5) | 1 (<1) | 6 (4) | 3 (3) | 18 (8) | 6 (6) | 1 (<1) | NR |
| Deep vein thrombosis | NR | NR | NR | NR | 24 (2) | 6 (<1) | NR | NR | 2 (1) | 2 (2) | 10 (5) | 3 (3) | NR | NR |
| Thrombosis | NR | NR | 4 (4) | 1 (2) | 18 (1) | 6 (<1) | NR | NR | 2 (1) | NR | 3 (1) | NR | NR | NR |
| Hypertension ^c | 35 (27) | 20 (25) | 32 (33) | 5 (11) | 43 (3) | 24 (3) | 3 (2) | 4 (3) | NR | 2 (2) | 23 (11) | 9 (9) | 2 (2) | 1 (2) |

ABD=autologous blood donation; NR=not reported;

a Rash includes urticaria and angioedema

b Includes arterial and venous, fatal and non-fatal events, such as deep venous thrombosis, pulmonary emboli, retinal thrombosis, arterial thrombosis (including myocardial infarction), cerebrovascular accidents (i.e. stroke including cerebral infarction and cerebral hemorrhage), transient ischemic attacks, and shunt thrombosis (including dialysis equipment) and thrombosis within arteriovenous shunt aneurisms

c Hypertension includes hypertensive crisis and hypertensive encephalopathy

Postmarketing data

In addition to the adverse reactions reported during clinical studies and listed above, the following adverse reactions have been reported during postmarketing experience (Table 2). In the table, the frequencies are provided according to the following convention:

| | |
|-------------|--|
| Very common | ≥ 1/10 |
| Common | ≥ 1/100 and < 1/10 |
| Uncommon | ≥ 1/1000 and < 1/100 |
| Rare | ≥ 1/10000 and < 1/1000 |
| Very rare | < 1/10000, including isolated reports. |

Antibody-mediated PRCA has been very rarely reported (<1/10000 cases per patient-year) after months to years of treatment with EPREX.

Table 2. Adverse Reactions Identified During Postmarketing Experience with EPREX by Frequency Category Estimated from Spontaneous Reporting Rates

| Blood & Lymphatic System Disorders | |
|---|--|
| Very rare | Erythropoietin Antibody-Mediated Pure Red Cell Aplasia |
| Very rare | Thrombocythemia |

Overdose

The therapeutic margin of EPREX is very wide. Overdosage of EPREX may produce effects that are extensions of the pharmacological effects of the hormone. Phlebotomy may be performed if excessively high hemoglobin levels occur. Additional supportive care should be provided as necessary.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: anti-anemic, ATC code: B03XA01.

Mechanism of action

Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone produced primarily by the kidney in response to hypoxia and is the key regulator of red blood cell (RBC) production. EPO is involved in all phases of erythroid development, and has its principal effect at the level of erythroid precursors. After EPO binds to its cell surface receptor, it activates signal transduction pathways that interfere with apoptosis and stimulates erythroid cell proliferation. Recombinant human EPO (Epoetin alfa), expressed in Chinese hamster ovary cells, has a 165 amino acid sequence identical to that of human urinary EPO; the 2 are indistinguishable on the basis of functional assays. The apparent molecular weight of erythropoietin is 32000 to 40000 dalton.

Pharmacodynamic effects

Pharmacodynamic responses to HSA-free Epoetin alfa, change in percent reticulocytes, hemoglobin, and total red blood cell counts as well as the area under the curve (AUCs) of these pharmacodynamic parameters, were similar between two dosing regimens (150 IU/kg SC three times per week to 40000 IU/mL SC once weekly).

ESAs are growth factors that primarily stimulate red cell production. Erythropoietin receptors may be expressed on the surface of a variety of tumor cells.

Healthy volunteers

After single doses (20000 to 160000 IU subcutaneously) of Epoetin alfa, a dose-dependent response was observed for the pharmacodynamic markers investigated including: reticulocytes, red blood cell count, and hemoglobin. A defined concentration-time profile with peak and return to baseline was observed for changes in percent reticulocytes. A less defined profile was observed for red blood cell count and hemoglobin. In general, all pharmacodynamic markers increased in a linear manner with dose reaching a maximum response at the highest dose levels.

Further pharmacodynamic studies explored 40000 IU once weekly versus 150 IU/kg 3 times per week. Despite differences in concentration-time profiles the pharmacodynamic response (as measured by changes in percent reticulocytes, hemoglobin, and total red blood cell count) was similar between these regimens. Additional studies compared the 40000 IU once-weekly regimen of Epoetin alfa with biweekly doses ranging from 80000 to 120000 IU subcutaneously. Overall, based on the results of these pharmacodynamic studies in healthy subjects, the 40000 IU once-weekly dosing regimen seems to be more efficient in producing red blood cells than the biweekly regimens despite an observed similarity in reticulocyte production in the once-weekly and biweekly regimens.

Chronic renal failure

Epoetin alfa has been shown to stimulate erythropoiesis in anemic subjects with CRF, including dialysis and pre-dialysis subjects. The first evidence of a response to Epoetin alfa is an increase in the reticulocyte count within 10 days, followed by increases in the red cell count, hemoglobin and hematocrit, usually within 2 to 6 weeks. The hemoglobin response varies between subjects and may be impacted by iron stores and the presence of concurrent medical problems.

Chemotherapy-induced anemia

Epoetin alfa administered 3 times per week or once weekly has been shown to increase hemoglobin and decrease transfusion requirements after the first month of therapy in anemic cancer subjects receiving chemotherapy.

In a study comparing the 150 IU/kg, 3 times-per-week and 40000 IU, once-weekly dosing regimens in healthy subjects and in anemic cancer subjects the time profiles of changes in percent reticulocytes, hemoglobin, and total red blood cells were similar between the two dosing regimens in both healthy and anemic cancer subjects. The AUCs of the respective pharmacodynamic parameters were similar between the 150 IU/kg, 3 times-per-week and

40000 IU, once-weekly dosing regimens in healthy subjects and also in anemic cancer subjects.

Adult surgery patients in an autologous predonation program

Epoetin alfa has been shown to stimulate red blood cell production in order to augment autologous blood collection, and to limit the decline in hemoglobin in adult patients scheduled for major elective surgery who are not expected to predeposit their complete perioperative blood needs.

Treatment of adult patients scheduled for major elective orthopedic surgery

In patients scheduled for major elective orthopedic surgery with a pretreatment hemoglobin of > 10 to ≤ 13 g/dL, Epoetin alfa has been shown to decrease the risk of receiving allogeneic transfusions and hasten erythroid recovery (increased hemoglobin levels, hematocrit levels, and reticulocyte counts).

Clinical studies

Chronic renal failure

Epoetin alfa has been studied in clinical trials in adult anemic CRF patients, including patients on dialysis and patients not yet on dialysis, to treat anemia and maintain hematocrit within a concentration range of 30-36%.

In clinical trials at starting doses of 50-150 IU/kg three times per week, approximately 95% of all patients responded with a clinically significant increase in hematocrit. After approximately two months of therapy, virtually all patients were transfusion-independent. Once the hematocrit concentration range was achieved, the maintenance dose was individualized for each patient.

In the three largest clinical trials conducted in adult patients on dialysis, the median maintenance dose necessary to maintain the hematocrit between 30-36% was approximately 75 IU/kg given three times per week.

In a double-blind, placebo-controlled, multicenter, quality of life study in CRF patients on hemodialysis, clinically and statistically significant improvement was shown in the patients treated with Epoetin alfa compared to the placebo group when measuring fatigue, physical symptoms, relationships and depression (Kidney Disease Questionnaire) after six months of therapy. Patients from the group treated with Epoetin alfa were also enrolled in an open-label extension study which demonstrated improvements in their quality of life were maintained for an additional 12 months.

Adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis

In clinical trials conducted in patients with CRF not on dialysis treated with Epoetin alfa, the average duration of therapy was nearly five months. These patients responded to Epoetin alfa therapy in a manner similar to that observed in patients on dialysis. Patients with CRF not on

dialysis demonstrated a dose-dependent and sustained increase in hematocrit when Epoetin alfa was administered by either an intravenous or subcutaneous route. Similar rates of rise of hematocrit were noted when Epoetin alfa was administered by either route. Moreover, Epoetin alfa doses of 75-150 IU/kg per week have been shown to maintain hematocrits of 36-38% for up to six months.

In a study with extended interval maintenance dosing of Epoetin alfa (once weekly, once every 2 weeks, and once every 4 weeks) some patients with longer dosing intervals did not maintain adequate hemoglobin levels and reached protocol-defined hemoglobin withdrawal criteria (0% in once weekly, 3.7% in once-every-2-weeks, and 3.3% in the once-every-4-weeks groups).

A randomized prospective trial (CHOIR) evaluated 1432 anemic chronic renal failure patients who were not undergoing dialysis. Patients were assigned to Epoetin alfa treatment targeting a maintenance hemoglobin level of 13.5 g/dL (higher than the recommended target hemoglobin level) or 11.3 g/dL. A major cardiovascular event (death, myocardial infarction, stroke or hospitalization for congestive heart failure) occurred among 125 (18%) of the 715 patients in the higher hemoglobin group compared to 97 (14%) among the 717 patients in the lower hemoglobin group (hazard ratio [HR] 1.3, 95% CI: 1.0, 1.7, $p = 0.03$).

Treatment of patients with chemotherapy-induced anemia

Epoetin alfa has been studied in clinical trials in adult anemic cancer patients with lymphoid and solid tumors, and patients on various chemotherapy regimens, including platinum and non-platinum-containing regimens. In these trials, Epoetin alfa administered three times a week (tiw) and once weekly has been shown to increase hemoglobin and decrease transfusion requirements after the first month of therapy in anemic cancer patients. In some studies, the double-blind phase was followed by an open-label phase during which all patients received Epoetin alfa and a maintenance of effect was observed.

Available evidence suggests the hematopoietic response to Epoetin alfa therapy is similar between patients with non-myeloid hematologic and solid tumors and in patients with or without tumor bone marrow infiltration. Comparable intensity of chemotherapy in the Epoetin alfa and placebo groups in the chemotherapy trials was demonstrated by a similar area under the neutrophil time curve in patients treated with Epoetin alfa and placebo-treated patients, as well as by a similar proportion of patients in groups treated with Epoetin alfa and placebo-treated groups whose absolute neutrophil counts fell below 1000 and 500 cells/mcL.

In a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 375 anemic patients with various non-myeloid malignancies receiving non-platinum chemotherapy, there was a significant reduction of anemia-related sequelae (e.g., fatigue, decreased energy, and activity reduction), as measured by the following instruments and scales: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) general scale, FACT-An fatigue scale, and Cancer Linear Analogue Scale (CLAS).

A randomized, open-label, multicenter study was conducted in 2098 anemic women with metastatic breast cancer, who received first line or second line chemotherapy. This was a non-

inferiority study designed to rule out a 15% risk increase in tumor progression or death of epoetin alfa plus SOC as compared with SOC alone. The median progression free survival (PFS) per investigator assessment of disease progression was 7.4 months in each arm (HR 1.09, 95% CI: 0.99, 1.20), indicating the study objective was not met. Median PFS with disease progression assessed by the Independent Review Committee was 7.6 months in each arm (HR 1.03, 95% CI: 0.92, 1.15). At clinical cutoff, 1337 deaths were reported. Median overall survival in the epoetin alfa plus SOC group was 17.2 months compared with 17.4 months in the SOC alone group (HR 1.06, 95% CI: 0.95, 1.18). Significantly fewer patients received RBC transfusions in the epoetin alfa plus SOC arm (5.8% versus 11.4%); however, significantly more patients had TVEs in the epoetin alfa plus SOC arm (2.8% versus 1.4%). At the final analysis, 1653 deaths were reported. Median overall survival in the epoetin alfa plus SOC group was 17.8 months compared with 18.0 months in the SOC alone group (HR 1.07, 95% CI: 0.97, 1.18). The median time to progression (TTP) based on investigator-determined progressive disease (PD) was 7.5 months in the epoetin alfa plus SOC group and 7.5 months in the SOC group (HR 1.099, 95% CI: 0.998, 1.210). The median TTP based on IRC-determined PD was 8.0 months in the epoetin alfa plus SOC group and 8.3 months in the SOC group (HR 1.033, 95% CI: 0.924, 1.156).

The totality of evidence, including results of meta-analyses and clinical experience from controlled studies of ESAs in patients with cancer, continues to support a favorable benefit-risk balance for the use of ESAs in patients with chemotherapy-induced anemia, when used according to the prescribing information. In meta-analyses of studies in which patients were receiving chemotherapy there were no statistically significant increases in either mortality or tumor progression. Signals in individual studies conducted outside of the recommendations in the product labeling (hemoglobin targets above 12 g/dL and/or no chemotherapy treatment) have raised concerns (see *Warnings and Precautions, Cancer Patients*).

Autologous predonation program

The effect of Epoetin alfa in facilitating autologous blood donation in patients with low hematocrits ($\leq 39\%$ and no underlying anemia due to iron deficiency) scheduled for major orthopedic surgery was evaluated in a double-blind, placebo-controlled study conducted in 204 subjects, and a single-blind placebo controlled study in 55 subjects.

In the double-blind study, subjects were treated with Epoetin alfa 600 IU/kg or placebo intravenously once daily every 3 to 4 days over 3 weeks (total 6 doses). On average, subjects treated with Epoetin alfa were able to predeposit significantly more units of blood (4.5 units) than placebo-treated subjects (3.0 units).

In a study where the subject, surgeon and anesthesiologist were blinded, subjects were treated with Epoetin alfa 300 IU/kg or 600 IU/kg or placebo intravenously once daily every 3 to 4 days over 3 weeks (total 6 doses). Subjects treated with Epoetin alfa were also able to predeposit significantly more units of blood (Epoetin alfa 300 IU/kg = 4.4 units; Epoetin alfa 600 IU/kg = 4.7 units) than placebo-treated subjects (2.9 units).

Epoetin alfa therapy reduced the risk of exposure to allogeneic blood by 50% compared to subjects not receiving Epoetin alfa.

Major elective orthopedic surgery

The effect of Epoetin alfa (300 IU/kg or 100 IU/kg) on the exposure to allogeneic blood transfusion has been evaluated in a placebo-controlled, double-blind clinical trial in non-iron deficient adult subjects scheduled for major elective orthopedic hip or knee surgery.

Epoetin alfa was administered subcutaneously for 10 days prior to surgery, on the day of surgery, and for four days after surgery. Subjects were stratified according to their baseline hemoglobin (≤ 10 g/dL, > 10 to ≤ 13 g/dL and > 13 g/dL).

Epoetin alfa 300 IU/kg significantly reduced the risk of allogeneic transfusion in subjects with a pretreatment hemoglobin of > 10 to ≤ 13 g/dL. Sixteen percent of Epoetin alfa 300 IU/kg, 23% of Epoetin alfa 100 IU/kg and 45% of placebo-treated subjects required transfusion.

An open-label, parallel-group trial in non-iron deficient adult subjects with a pretreatment hemoglobin of ≥ 10 to ≤ 13 g/dL who were scheduled for major orthopedic hip or knee surgery compared Epoetin alfa 300 IU/kg subcutaneously daily for 10 days prior to surgery, on the day of surgery and for four days after surgery to Epoetin alfa 600 IU/kg subcutaneously once weekly for 3 weeks prior to surgery and on the day of surgery.

From pretreatment to presurgery, the mean increase in hemoglobin in the 600 IU/kg weekly group (1.44 g/dL) was twice than that observed in the 300 IU/kg daily group (0.73 g/dL). Mean hemoglobin levels were similar for the two treatment groups throughout the postsurgical period.

The erythropoietic response observed in both treatment groups resulted in similar transfusion rates (16% in the 600 IU/kg weekly group and 20% in the 300 IU/kg daily group).

Adult patients with low- or intermediate-1-risk MDS

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluated the efficacy and safety of epoetin alfa in adult anemic subjects with low- or intermediate-1-risk MDS.

Erythroid response was defined according to IWG 2006 criteria as a hemoglobin increase ≥ 1.5 g/dL from baseline or a reduction of RBC units transfused by an absolute number of at least 4 units every 8 weeks compared to the 8 weeks prior to baseline, and a response duration of at least 8 weeks.

Erythroid response during the first 24 weeks of the study was demonstrated by 27/85 (31.8%) of the subjects in the epoetin alfa group compared to 2/45 (4.4%) of the subjects in the placebo group ($p < 0.001$).

Median time from baseline to first transfusion was statistically significantly longer in the epoetin alfa group compared to placebo (49 vs. 37 days; $p = 0.046$). After 4 weeks of treatment the time to first transfusion was further increased in the epoetin alfa group (142 vs. 50 days,

p=0.007). The percentage of subjects who were transfused in the epoetin alfa group decreased from 51.8% in the 8 weeks prior to baseline to 24.7% between weeks 16 and 24, compared to the placebo group which had an increase in transfusion rate from 48.9% to 54.1% over the same time periods.

Pediatric Population

Chronic renal failure

Epoetin alfa was evaluated in an open-label, non-randomized, escalating dosing, 52-week clinical study in pediatric CRF subjects undergoing hemodialysis. The median age of subjects enrolled in the study was 11.6 years (range 0.5 to 20.1 years).

Epoetin alfa was administered at 75 IU/kg/week intravenously in 2 or 3 divided doses post-dialysis, titrated by 75 IU/kg/week at intervals of 4 weeks (up to a maximum of 300 IU/kg/week), to achieve a 1 g/dL/month increase in hemoglobin. The desired hemoglobin concentration range was 9.6 to 11.2 g/dL. Eighty-one percent of subjects achieved hemoglobin concentrations in the desired range. The median time to target was 11 weeks and the median dose at target was 150 IU/kg/week. Of the subjects who achieved the target, 90% did so on a 3 times-per-week dosing regimen.

After 52 weeks, 57% of subjects remained in the study, receiving a median dose of 200 IU/kg/week.

Clinical data with subcutaneous administration in children are limited. In 5 small, open label, uncontrolled studies (number of patients ranged from 9-22, total N=72), epoetin alfa was administered subcutaneously in children at starting doses of 100 IU/kg/week to 150 IU/kg/week with the possibility to increase up to 300 IU/kg/week. In these studies, most were predialysis patients (N=44), 27 patients were on peritoneal dialysis and 2 were on hemodialysis with age ranging from 4 months to 17 years. Overall, these studies have methodological limitations but treatment was associated with positive trends towards higher hemoglobin levels. No unexpected adverse events were reported.

Chemotherapy-induced anemia

Epoetin alfa 600 IU/kg (administered intravenously or subcutaneously once weekly) was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study and in a randomized, controlled, open-label, 20-week study in anemic pediatric patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of various childhood non-myeloid malignancies.

In the 16-week study (n=222), in the epoetin alfa-treated patients there was no statistically significant effect on patient-reported or parent-reported Pediatric Quality of Life Inventory or Cancer Module scores compared with placebo (primary efficacy endpoint). In addition, there was no statistical difference between the proportion of patients requiring RBC transfusions between the epoetin alfa group and placebo.

In the 20-week study (n=225), no significant difference was observed in the primary efficacy endpoint; the proportion of patients who required a RBC transfusion after Day 28 (62% of epoetin alfa patients versus 69% of standard therapy patients).

Pharmacokinetic Properties

Intravenous Administration

Measurement of Epoetin alfa following multiple dose intravenous (IV) administration of 50 to 100 IU/kg revealed a half-life of approximately 4 hours in healthy subjects and a longer half-life in renal failure patients of approximately 5 hours after doses of 50, 100 and 150 IU/kg. A half-life of approximately 6 hours has been reported in children. With at least 4 days of PK blood sampling, half-life estimates ranging from 20.1 to 33.0 hours were observed in cancer subjects receiving 667 and 1500 IU/kg IV doses of Epoetin alfa.

Subcutaneous Administration

Serum concentrations following subcutaneous injection are lower than those following intravenous injection. Serum levels increase slowly and reach a peak 12 to 18 hours after subcutaneous dosing. The peak serum concentration is below the peak observed using the intravenous route (approximately 1/20th of the value).

There is no accumulation: serum levels remain the same, whether data are collected 24 hours after the first injection or 24 hours after the last injection. Concentration-time profiles of erythropoietin on Week 1 and Week 4 were similar during multiple dosing of 600 IU/kg/once weekly in healthy subjects.

The pharmacokinetic data indicate no apparent difference in half-life among adult patients above or below 65 years of age.

A study of 7 preterm very low birth weight neonates and 10 healthy adults given IV erythropoietin suggested that distribution volume was approximately 1.5 to 2 times higher in the preterm neonates than in the healthy adults, and clearance was approximately 3 times higher in the preterm neonates than in the healthy adults.

The half-life for the subcutaneous route of administration is approximately 24 hours. Mean half-life values in healthy subjects were 19.4 ± 8.1 and 15.0 ± 6.1 with multiple dosing of 150 IU/kg three times per week and 40000 IU/mL once weekly, respectively.

In a study comparing 40000 IU SC once weekly to 150 IU/kg SC three times per week dosing regimens of HSA-containing Epoetin alfa in healthy subjects, the following parameters were estimated using data corrected for predose endogenous erythropoietin concentration during Week 4:

| | C_{max} (mIU/mL) | C_{min} (mIU/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| 150 IU/kg TIW (n=24) | 191 (100.1) | 39 (17.9) | 31.8 |
| 40000 IU QW (n=22) | 785 (427.3) | 13 (9.5) | 39.3 |

TIW = three times per week
QW = once weekly
Data from Study EPO-PHI-370

Based on AUC comparison, relative bioavailability of Epoetin alfa 40000 IU once weekly versus 150 IU/kg three times per week was 176%.

In a study comparing 40000 IU SC once weekly versus 150 IU/kg SC three times per week dosing of HSA-free Epoetin alfa in healthy subjects, the following parameters were estimated using data corrected for predose endogenous erythropoietin concentration during Week 4:

| | C_{max} (mIU/mL) | C_{min} (mIU/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| 150 IU/kg TIW (n=17) | 143 (54.2) | 18 (9.3) | 19.4 |
| 40000 IU QW (n=17) | 861 (445.1) | 3.8 (4.27) | 15.0 |

TIW = three times per week
QW = once weekly
Data from Study EPO-PHI 373

Based on AUC comparison, relative bioavailability of Epoetin alfa 40000 IU/mL once weekly versus 150 IU/kg three times per week was 239%.

The bioavailability of subcutaneous Epoetin alfa after a dose of 120 IU/kg is much lower than that of the intravenous drug: approximately 20%.

Pharmacokinetic parameters were estimated in healthy subjects and anemic cancer subjects receiving cyclic chemotherapy and either 150 IU/kg three times per week or 40000 IU/mL once weekly of HSA-containing Epoetin alfa. The pharmacokinetic parameters of anemic cancer subjects were different from those observed in healthy subjects during Week 1 (when the anemic cancer subjects were receiving chemotherapy) but were similar during Week 3 (when the anemic cancer subjects were not receiving chemotherapy).

| | C_{max} (mIU/mL) | C_{min}^b (mIU/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (mL/h/kg) |
|--|-----------------------|-------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| Healthy Subjects | | | | | |
| 150 IU/kg TIW (n=6) ^a | 163 (53.6) | 28.6 (10.4) | 9.00 (3.29) | 25.0 (7.13) [n=4] | 31.2 (11.5) |
| 40000 IU QW (n=6) | 1036 (238) | 9.25 (5.74) | 21.0 (7.10) | 28.8 (8.10) | 12.6 (3.05) |
| Anemic Cancer Subjects: Week 1 when subjects were receiving chemotherapy | | | | | |
| 150 IU/kg TIW (n=14) ^a | 414 (312) | 90.4 (41.4) | 13.3 (12.4) | 43.7 (3.94) [n=3] | 20.2 (15.9) |
| 40000 IU QW (n=18) ^a | 1077 (510) | 116 (230) | 38.5 (17.8) | 35.3 (16.8) [n=11] | 9.16 (4.69) |
| Anemic Cancer Subjects: Week 3 when subjects were not receiving chemotherapy | | | | | |
| 150 IU/kg TIW (n=4) ^a | 178 (57.5) | --- | 14.2 (6.67) | 41.9 (14.8) [n=2] | 23.6 (9.51) |
| 40000 IU QW (n=7) | 897 (322) | --- | 22.3 (4.54) | 38.8 (11.0) | 13.9 (7.55) |

TIW = three times per week

QW = once weekly

Data from Study PHI 377

^a "n" as indicated unless specifically stated

^b C_{min} was estimated by averaging weekly predose serum concentrations during the study

Pharmacokinetics of HSA-free Epoetin alfa were studied in anemic cancer subjects receiving cyclic chemotherapy after the 150 IU/kg three times per week and 40000 IU/mL once weekly dosing regimens. In general, there was a high degree of variability associated with the pharmacokinetic parameters in anemic cancer subjects. In general, the first pharmacokinetic profile of Epoetin alfa during Week 1 (when the anemic cancer subjects were receiving chemotherapy) demonstrated higher C_{max} , increased half-life, and lower clearance than the second pharmacokinetic profile during Week 3 or 4 (when the anemic cancer subjects were not receiving chemotherapy).

| | C_{max} (mIU/mL) | C_{min}^b (mIU/mL) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (mL/h/kg) |
|---|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| Week 1 when subjects were receiving chemotherapy | | | | | |
| 150 IU/kg TIW (n=16) ^a | 642 (402.7) | 207 (301.4) | 14.98 (8.8) | 28.3 (19.2) [n=7] | 12.1 (11.2) |
| 40000 IU QW (n=19) ^a | 1289 (431.0) | 148 (144.2) | 48.74 (283) | 76.2 (45.8) [n=9] | 5.6 (1.8) |
| Week 3 or 4 when subjects were not receiving chemotherapy | | | | | |
| 150 IU/kg TIW (n=9) ^a | 357 (246.2) | --- | 20.67 (20.1) | 30.0 (10.0) [n=6] | 17.2 (7.8) |
| 40000 IU QW (n=11) | 941 (372.7) | --- | 24.54 (10.8) | 46.7 (22.3) | 12.7 (7.5) |
| TIW = three times per week QW = once weekly Data from Study EPO-P01-108 | | | | | |

^a "n" as indicated unless specifically stated

^b C_{min} was estimated by averaging weekly predose serum concentrations during the study

NON-CLINICAL INFORMATION

Chronic Toxicity

In repeated dose toxicological studies in dogs and rats, but not in monkeys, Epoetin alfa therapy was associated with subclinical bone marrow fibrosis. Bone marrow fibrosis is a known complication of chronic renal failure in humans; it may be related to secondary hyperparathyroidism or unknown factors. In one study, there was no difference in the incidence of bone marrow fibrosis in hemodialysis patients treated with Epoetin alfa for 3 years and hemodialysis patients not treated with Epoetin alfa.

Carcinogenicity and Mutagenicity

Carcinogenicity

Long-term carcinogenicity studies have not been carried out. There are conflicting reports in the literature regarding ESAs as tumor proliferators. The clinical significance of these reports, based on *in vitro* findings from human tumor samples, is unknown.

Mutagenicity

Epoetin alfa does not induce bacterial gene mutation (Ames Test), chromosomal aberrations in mammalian cells, micronuclei in mice, or gene mutation at the HGPRT locus.

Reproductive Toxicology

Preclinical studies have shown no evidence of teratogenicity in rats or rabbits at dosages up to 500 IU/kg/day administered intravenously. However, intravenous administration of Epoetin alfa causes a slight but not statistically significant decrease in fertility at 500 IU/kg, increased pre- and post-implantation loss and decreased fetal body weight at 100 and 500 IU/kg/day and delayed ossification at 20, 100, and 500 IU/kg/day. The latter finding was associated with reduced maternal body weight. Intravenous administration to lactating rats resulted in decreases in body weight gain, delays in appearance of abdominal hair and eyelid opening, and decreases in the number of caudal vertebra in the F₁ fetuses of the 500 IU/kg/day group. There were no Epoetin alfa-related effects on the F₂ generation fetuses.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

List of Excipients

HSA-free, Phosphate-buffered, Pre-filled Syringes

- Disodium phosphate dihydrate
- Glycine
- Polysorbate 80
- Sodium chloride
- Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
- Water for injections.

Incompatibilities

Do not dilute or transfer to any other container. Do not administer by intravenous infusion or in conjunction with other drug solutions.

Shelf Life

See expiry date on the outer pack.

Storage Conditions

EPREX syringes are to be stored between 2°C and 8°C [36°F to 46°F] in the refrigerator, away from the freezer compartment. Do not freeze or shake. Keep the syringes in the original carton to protect from light. EPREX syringes that are being used or about to be used can be kept at room temperature (not above 25°C) for a maximum single period of 7 days.

Keep medicine out of the sight and reach of children.

Nature and Contents of Container

EPREX is supplied in type I glass pre-filled syringes with FluroTec®-coated rubber stoppers.

The needle cover contains dry natural rubber (a derivative of latex) (see *Warnings and Precautions*).

The pre-filled syringes are fitted with the PROTECS™ needle guard device to help prevent needle stick injuries after use.

Instructions for Use and Handling and Disposal

The product is for single use only.

The product should not be used, and should be discarded if:

- the seal is broken,
- the liquid is colored or
- particles are in it,
- it may have been frozen, or
- there has been a refrigeration failure.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Injecting EPREX

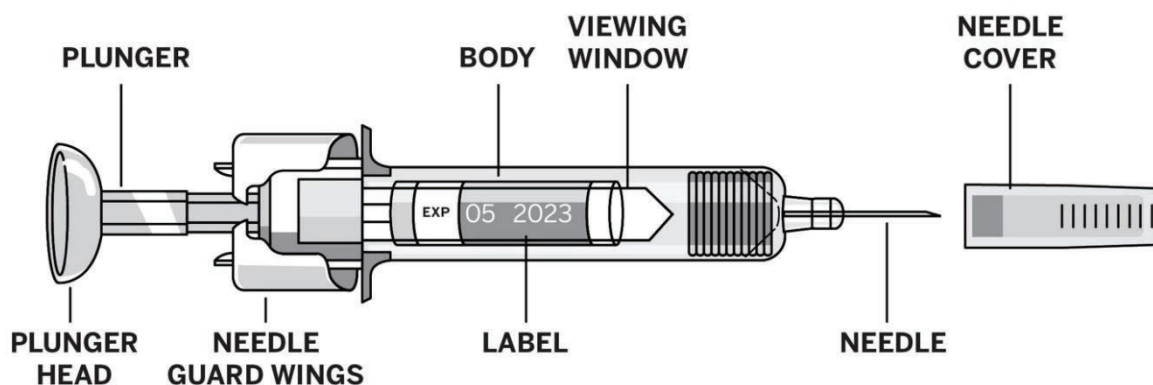
If EPREX is injected subcutaneously; the amount injected is not normally more than one milliliter (1 mL) in a single injection.

EPREX is given alone and not mixed with other liquids for injection.

Do not shake EPREX syringes. Prolonged vigorous shaking may damage the product. If the product has been shaken vigorously, don't use it.

How to inject subcutaneously using a pre-filled syringe

The pre-filled syringes are fitted with the PROTECS™ needle guard device to help prevent needle stick injuries after use. This is indicated on the packaging.



- **Take a syringe out of the refrigerator.** The liquid needs to come to room temperature. This usually takes between 15 to 30 minutes. Do not remove the syringe's needle cover while allowing it to reach room temperature.
- **Check the syringe,** to make sure it is the right dose, has not passed its expiry date, is not damaged, and the liquid is clear and not frozen.
- **Choose an injection site.** Good sites are the top of the thigh and around the abdomen but away from the navel. Vary the site from day to day.
- **Wash your hands. Use an antiseptic swab on the injection site,** to disinfect it.
- **Hold the pre-filled syringe by the body of the syringe with the covered needle pointing upward.**
- **Do not hold by the plunger head, plunger, needle guard wings, or needle cover.**
- **Do not pull back on the plunger at any time.**
- **Do not remove the needle cover from the pre-filled syringe until you are ready to inject your EPREX.**
- **Take the needle cover off the syringe** by holding the body and pulling the needle cover off carefully without twisting it. Don't push the plunger, touch the needle or shake the syringe.
- **Do not touch the needle guard wings to prevent prematurely covering the needle with the needle guard.**
- **Pinch a fold of skin** between your thumb and index finger. Don't squeeze it.
- **Push the needle in fully.**
- **Push the plunger with your thumb as far as it will go to inject all of the liquid.** Push it slowly and evenly, keeping the skinfold pinched. **The needle guard will not activate unless the entire dose is given. You may hear a click when the needle guard has been activated.**
- **When the plunger is pushed as far as it will go,** take out the needle and let go of the skin.

- **Slowly take your thumb off the plunger.** Allow the syringe to move up until the entire needle is covered by the needle guard.
- **When the needle is pulled out of your skin, there may be a little bleeding at the injection site. This is normal. You can press an antiseptic swab** over the injection site for a few seconds after the injection.
- **Dispose of your used syringe** in a safe container.
- Only take one dose of EPREX from each syringe. If any liquid remains in the syringe after an injection, the syringe should be properly disposed of, not reused.

What to do if you miss a dose of EPREX

Give the next injection as soon as you remember. If you are within a day of the next injection, forget the missed one and carry on with the normal schedule. Do not double up the injections.

MANUFACTURED BY

Cilag AG, Schaffhausen, Switzerland

MARKET AUTHORIZATION NUMBERS AND DATE OF AUTHORIZATION

| Product name | Market authorization number | Date of Authorization |
|---|------------------------------------|------------------------------|
| EPREX (Prefilled syringe 2,000 IU/0.5 mL) | 1C 7/54 (B) | 2 May 2011 |
| EPREX (Prefilled syringe 40,000 IU/mL) | 1C 8/54 (B) | 2 May 2011 |
| EPREX (Prefilled syringe 10,000 IU/mL) | 1C 9/54 (B) | 2 May 2011 |

VERSION NUMBER

26 Mar 2023 (CCDS version 10-Sep-2021_Update address and contact)

Imported by

Janssen-Cilag Ltd., Bangkok, Thailand

To report Suspected Adverse Reactions, please contact us at aepqcjacth@its.jnj.com

For any product information, please contact us at medinfosea@its.jnj.com