

核准日期：2009年01月19日

修改日期：2009年06月09日，2011年05月23日，2012年09月14日，2013年07月15日，
2015年05月26日，2016年08月17日，2017年12月12日，2019年01月07日，2020年01月19日

重组人促红素注射液（CHO细胞）

利血宝® 3000 ESPO® 3000

预充式注射器

Epoetin alfa（基因重组）

重组人促红素注射液（CHO细胞）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：重组人促红素注射液（CHO细胞）

商品名称：利血宝® ESPO®

英文名称：Recombinant Human Erythropoietin Injection(CHO Cell)

汉语拼音：Chongzu Ren Cuhongsu Zhushuye(CHO Xibao)

【成份】

1. 主要成份：

重组人促红素，是由中国仓鼠卵巢细胞产生的含有165个氨基酸[C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅；分子量18,235.70（蛋白质部分）]的糖蛋白质（分子量：约37,000~42,000）。

2. 每1支（2ml）中含有下表成份：

商品名	成份名称\含量				pH	渗透压比
	有效成份		辅料			
利血宝 3000	重组人促红素 [Epoetin alfa (基因重 组)]	3000IU (国际单位)	聚山梨酯80 盐酸精氨酸 结晶磷酸二氢钠 渗透压调节剂 pH调节剂	0.12mg 18mg 0.50mg	5.5~6.5	约1 (与生理 盐水相 比)

【性状】

本品为无色澄明液体。

【适应症】

施行透析时的肾性贫血。

【规格】

3000IU/2ml/支（预充式注射器）

【用法用量】

在给药初期，通常对成人给予本剂每次 3,000IU，每周三次，尽可能缓慢地静脉注射。贫血状况改善后，通常对成人的剂量改为每次 1,500IU，每周两至三次，或者每次 3,000IU，每周两次进行维持治疗。以血红蛋白浓度（Hb）达到约 10g/dl（红细胞压积值 30%）作为贫血症状改善的指标。另外，可根据患者的贫血症状及年龄等在剂量上做适当的增减，但是最高维持剂量不超过每周三次，每次 3,000IU。

【不良反应】

1. 一般不良反应

在 4435 例中观察到 284 例(6.40%)有不良反应。主要的不良反应有血压升高 166 例(3.74%)、头痛 43 例(0.97%)等，主要的临床检查值异常有 ALT(GPT)升高 13 例(0.29%)、AST(GOT)升高 11 例(0.25%)、 γ -GTP 升高 11 例(0.25%)、血清钾升高 10 例(0.23%)等。

2. 严重不良反应

- 1) 休克、过敏性症状（发生率不详）：因有可能发生休克、过敏性症状（荨麻疹、呼吸困难、口唇浮肿、喉头水肿等），因此应密切观察，如发现异常时，采取停药等适当处置。
- 2) 高血压性脑病、脑出血（发生率不详）：因急剧的血压升高会引起头痛、意识障碍、痉挛等症状，有高血压性脑病、高血压性脑出血发生的可能，需密切注意血压等的变化而给药。
- 3) 心肌梗塞、肺梗塞、脑梗塞（发生率不详）：因有引起心肌梗塞、肺梗塞、脑梗塞的可能，应密切注意观察，如发现异常时，采取停药等适当处置。
- 4) 单纯红细胞再生障碍性贫血（发生率不详）：有可能因产生抗促红素抗体而引发单纯红细胞再生障碍性贫血。若发生该症状则应采取停药等适当处置。
- 5) 肝功能损害、黄疸：曾有报道使用其他重组人促红素制剂时出现肝功能损害、黄疸并伴随 AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP 升高，所以用药期间应密切注意观察，如发现异常时，采取停药等适当处置。

3. 其他不良反应

	不良反应发生率 (%)		
	发生率不详	0.1≤发生率<5%	发生率<0.1%
循环系统		血压升高	心悸
皮肤	痤疮	瘙痒感	皮疹
肝脏	肝功能异常	AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、 γ -GTP 升高、LDH 升高、Al-P 升高	总胆红素升高
消化系统	腹痛	恶心、呕吐	食欲不振、腹泻
感觉器官	头晕、口苦	头痛、发热	热感、发烧、全身倦怠感、关节痛、肌肉痛、失眠
血液	白细胞增多	嗜酸性粒细胞增多	
其他	眼底出血（视网膜动脉血	血清钾升高	BUN 升高、尿酸升高、

	栓症、视网膜静脉血栓症等)、脾肿大、鼻出血		血肌酐升高、浮肿
--	-----------------------	--	----------

【禁 忌】

1. 未控制的重度高血压患者。
2. 对本剂或对其他促红素制剂过敏者。
3. 合并感染者，宜控制感染后再使用本品。

【注意事项】

1. 对下列患者应慎重给药
 - 1) 有心肌梗塞、肺梗塞、脑梗塞等疾病的患者，或者是这些病史而可能引起血栓栓塞的患者（有报告指出给予本剂能引起血液粘稠度升高，有可能加重或诱发血栓栓塞，因此需密切观察）。
 - 2) 高血压患者（有些患者在使用本剂后会出现血压升高，有时会出现高血压性脑病）。
 - 3) 有药物过敏史的患者。
 - 4) 有过敏倾向的患者。
2. 重要注意事项
 - 1) 本剂的用药对象仅限于由于贫血造成日常生活活动障碍的肾性贫血患者。另外，以血红蛋白浓度低于 10g/dl（红细胞压积值小于 30%）为用药指标。
 - 2) 本剂给药时须确诊为肾性贫血，不可用于其他贫血（失血性贫血、血细胞减少症、铝蓄积症等）。
 - 3) 用药前须充分问诊，以防止休克等反应的发生。初次用本剂或停药后再用本剂时，应先以少量行静脉内注射，确定无异常反应发生后再给予全量。
 - 4) 本剂用药期间应定期地（给药初期每周 1 次、维持给药期 2 周 1 次左右）检查血红蛋白浓度或红细胞压积值，应注意避免过度造血（血红蛋白浓度超过 12g/dl 或红细胞压积值超过 36%），如果发现过度的造血，应采取暂时停药等适当的处置。
 - 5) 本剂用药后可能会出现血压升高，另外，也有可能出现高血压性脑病，因此必须密切注意血压、红细胞压积值等的变化而用药。用药期间特别注意应使红细胞压积值缓慢升高。另外，停止用药后红细胞压积值也可能升高，需密切观察，当发现血压升高时应采取停止用药等适当处置。
 - 6) 有可能因产生抗促红素抗体而引发单纯红细胞再生障碍性贫血。在本剂使用中，如出现贫血症状未曾改善甚至恶化的状况，则应考虑发生了该疾病，诊断为单纯红细胞再生障碍性贫血时应停止使用本剂。且勿改用其他促红素制剂，须采取适当处置。
 - 7) 本剂的用药可能会引起高钾血症，应进行适当的饮食调整。
 - 8) 由于本剂的用药可能会造成分流器的闭塞和血液透析装置内留有残血。所以，要密切留意分流器和血液透析装置内的血流量。如有此情况发生，须采取重新设分流器或增加抗凝剂

的剂量等适当的处置。

9) 铁的存在对本剂的疗效发挥是非常重要的。铁缺乏时，应给予铁制剂进行治疗。

10) 叶酸或维生素 B12 不足会降低本品疗效。严重铝过多也会影响疗效。

3. 使用注意事项

1) 须遵照医师的处方指示使用。

2) 注射本剂时请勿与其他药物混合使用。

3) 禁止强行操作推杆。给药结束前，禁止取下自毁式锁定装置。

4) 尽可能在使用前再从包装中取出针筒。

5) 如发生针筒前端薄膜锥头护帽脱落或针筒破损等异常情况时不可使用。

4. 运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不宜对孕妇或可能怀孕者注射本剂，必须使用时要判断治疗利益大于危险性才能使用（孕妇使用本剂的安全性尚未确立。此外，在动物实验（大鼠）中报告有胎儿、初生儿的发育延缓现象）。

【儿童用药】

对新生儿、婴儿、幼儿或儿童使用本剂的安全性尚未确立（使用经验较少）。

【老年用药】

一般高龄者的生理功能低下，且多患有高血压和循环系统疾病的并发症，所以给予本剂时，要密切监测血压及血红蛋白浓度或红细胞压积值，并适当调整给药量及给药次数。

【药物相互作用】

尚不明确。

【药物过量】

可能会导致红细胞压积过高，引起各种致命的心血管系统并发症。

【临床试验】

1. 一般临床试验、双盲对照试验

对于650例施行透析的肾性贫血患者，在每次透析结束时静脉内注射本剂1,500~3,000IU时，可以在602例中观察到贫血改善效果，其有效率达92.6%。8周给药后，1,500IU给药组的红细胞压积平均升高6.4%，3,000IU给药组平均升高8.4%。随着肾性贫血的改善，可以观察到症状和体征（心悸、气短、皮肤粘膜苍白等）的改善。

2. 对输血量的影响

在长期给药试验中，将本剂给药开始前3个月与试验期间48周的输血量相比，接受输血的病例由40例减少到6例，总输血量也由236单位减少到20单位。

【药理毒理】

1. 药理

本剂直接作用于红细胞系祖细胞，而发挥造血作用。

1) 造血作用

静脉注射本剂于正常大鼠、小鼠和犬时，产生明显的剂量及给药次数依赖性的造血效果。另外，静脉注射本剂至肾部分切除的大鼠、庆大霉素诱导的肾功能障碍大鼠及遗传性肾囊肿的小鼠等肾性贫血的动物模型中，产生显著的贫血改善效果。

2) 作用机理

评估本剂对各种造血祖细胞集落形成的刺激作用，结果证实本剂对后期红细胞系祖细胞（CFU-E）有明显的刺激集落形成的作用。在高浓度下，本剂亦可刺激早期红细胞系祖细胞（BFU-E）的集落形成（体外）。

另外，对肾性贫血患者也有促进 CFU-E、BFU-E 集落形成的作用。

2. 毒理

1) 急性毒性

对小鼠、大鼠及犬静脉注射的 LD₅₀ 和对出生后 4 天的大鼠幼鼠注射的 LD₅₀，均在 20,000IU/kg 以上。

2) 亚急性毒性、慢性毒性

(1) 大鼠

雌、雄大鼠分别在 4 周、13 周及 52 周间施行静脉注射或腹腔注射本剂所做的亚急性、慢性毒性试验结果显示，4 周、13 周及 52 周间分别以本剂 80IU/kg/天、20IU/kg/天以上以及 10IU/kg/天以上给药时主要由于本剂的药理作用过剩而引起了多血症，且长期给药的结果会发生骨髓的纤维化。

(2) 犬

雌、雄犬分别在 4 周、13 周及 52 周间施行静脉注射本剂所做的亚急性、慢性毒性试验结果显示，4 周、13 周及 52 周间分别以本剂 200IU/kg/天、100IU/kg/天以上以及 20IU/kg/天以上给药时主要由于本剂的药理作用过剩而引起了多血症，且长期给药的结果会出现骨髓的纤维化及肾脏的结构变化。

(3) 大鼠幼鼠

对于生后 4 天的雌、雄大鼠，进行 28 天的皮下注射作亚急性毒性试验，给药 80IU/kg/天以上时，即与成熟大鼠一样，引起多血症。

另外，400IU/kg/天以上时有骨髓纤维化、骨形成的结构变化发生。

3) 对生殖方面的影响

评估大鼠以本剂 20IU/kg/天、100IU/kg/天及 500IU/kg/天静脉注射，在妊娠初期，器官形成期、围产期及哺乳期对生殖方面的影响。发现有对胎儿的体重减轻、骨化及新生儿的发育抑制

等作用，但是无致胎儿畸形作用。

同样对兔以 20IU/kg/天、100IU/kg/天及 500IU/kg/天在器官形成期施行静脉注射，结果没有致胎儿畸形的作用及发育抑制作用。

4) 抗原性

虽然在兔、豚鼠和小鼠显示抗原性发生，但在临床试验中没有显示抗体的产生。

5) 局部刺激性试验

在兔眼粘膜一次性刺激性试验中，未发现刺激性变化。在大鼠皮下注射局部刺激性试验中，发现在注射局部有一过性充血、出血。

6) 其他

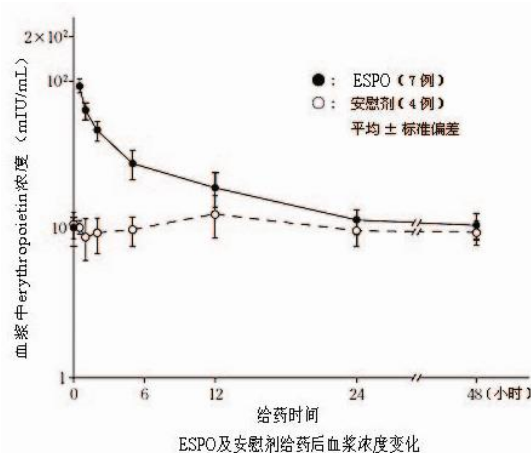
变异原性试验(微生物、中国仓鼠卵巢细胞和小鼠微核试验)及热原试验(兔, Limulus test)显示无异常。

【药代动力学】

1. 血中浓度

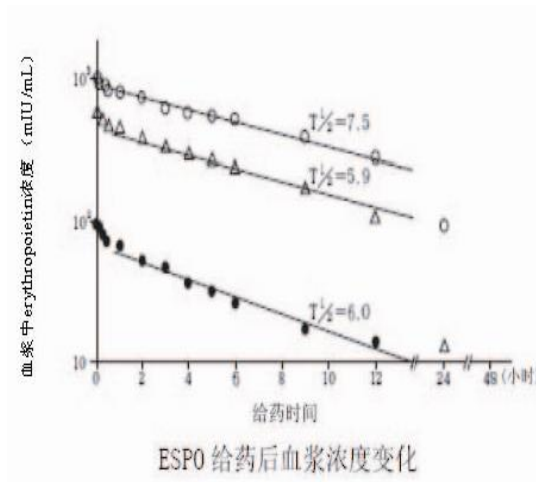
1) 健康成年人

对 7 例健康成年男性，以静脉注射本剂 300IU 后，血药浓度在用药后达到最高血药浓度（以下简称 C_{max} ），之后以 0.4 和 7.0 小时的半衰期呈现双相型减低。



2) 施行透析的肾功能不全患者

施行透析的肾功能不全患者 11 例，在接受本剂 300IU 的静脉注射后，显示出与健康志愿者相似形态的血浆浓度变化，半衰期为 6 小时。当静脉注射剂量 1,500IU (8 例) 和 3,000IU (12 例) 后，其半衰期分别是 5.9 和 7.5 小时。随着剂量的增加，本剂在血浆中的清除会轻微减缓。



2. 尿中排泄

给 7 例健康成人男性静脉注射本剂 300IU 后，其结果显示给药后 24 小时以内，给药量的 0.88% 由尿中排泄。

给 2 例极小早产儿皮下给药 200IU/kg 后，其结果显示给药后 48 小时以内排泄出给药量的 0.18%。

【贮 藏】

2°C~8°C 避光保存，禁冻结。

【包 装】

10 支/ 盒

【有 效 期】

24 个月

【执行标准】

JS20180010

【批准文号】

进口药品注册证号：S20171018，S20171019

分装批准文号：国药准字 J20171084

【生产企业】

企业名称：Kyowa Kirin Co., Ltd.

企业地址：1-9-2 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

邮政编码：100-0004

电话号码：0081-03-5205-7200

生 产 厂：Teva Takeda Pharma Ltd., Takayama Plant

生产厂地址：1040-22, Matsunoki-machi, Takayama City, Gifu, Japan

分装企业：协和发酵麒麟（中国）制药有限公司

分装企业地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 970 号

邮政编码：201203

联系电话：021-50800909

传 真：021-50800026

网 址：<http://www.kyowa-kirin.com.cn>