

核准日期：2006 年 12 月 08 日

修改日期：2008 年 04 月 11 日

2008 年 10 月 13 日

2009 年 10 月 15 日

2011 年 03 月 30 日

2011 年 09 月 21 日

2013 年 03 月 29 日

2015 年 01 月 30 日

2016 年 11 月 07 日

2017 年 08 月 25 日

2019 年 01 月 30 日

重组人促红素-β 注射液（CHO 细胞）说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】

通用名称：重组人促红素-β注射液（CHO细胞）

曾用名：重组人红细胞生成素-β注射液（英文名称：Recombinant Human Erythropoietin β Injection；汉语拼音：Chongzu Ren Hongxibaoshengchengsu Beta Zhusheye）

商品名称：罗可曼® Recormon®

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

汉语拼音：Chongzu Ren Cuhongsu Beta Zhusheye（CHO Xibao）

【成份】

主要组成成份：重组人促红素-β（CHO细胞）

辅料包括：尿素，氯化钠，聚山梨醇酯-20，二水合磷酸二氢钠，十二水合磷酸氢二钠，二水合氯化钙，甘氨酸，左旋亮氨酸，左旋异亮氨酸，左旋苏氨酸，左旋谷氨酸，左旋苯丙氨酸，注射用水

【性状】

本品为无色、澄清或呈轻微乳状注射液。

【适应症】

本品适用于因慢性肾衰竭所致贫血，包括行血液透析、腹膜透析和非透析治疗者。

治疗接受化疗的非髓性恶性肿瘤成人患者的症状性贫血。

本品用于治疗贫血时，仅在出现贫血症状时方可使用。

【规格】

2000IU/0.3ml/支：每支预充式注射器内含 2000IU 重组人促红素-β（CHO 细胞），装量为 0.3 ml。

4000IU/0.3ml/支：每支预充式注射器内含 4000IU 重组人促红素-β（CHO 细胞），装量为 0.3 ml。

5000IU/0.3ml/支：每支预充式注射器内含 5000IU 重组人促红素-β（CHO 细胞），装量为 0.3 ml。

10000IU/0.6ml/支：每支预充式注射器内含 10000IU 重组人促红素-β（CHO 细胞），装量为 0.6 ml。

【用法用量】

应由在上述适应症领域中有丰富经验的医生指导下进行本品治疗。由于在个别的病例中观察到过敏样反应，建议在医学监护下进行首次给药。

应注意本品只有在溶液澄清或呈轻微乳状，无色且几乎无可见颗粒时方可用于注射。

预充式注射器中的药品是无菌的，但未做防腐处理。在任何情况下，每支注射器都不可以多次注射。

治疗成人和儿童慢性肾功能衰竭患者的症状性贫血

患者贫血的症状和后遗症随着年龄，性别和疾病总负荷的不同而有所不同；医生有必要对个体患者的临床病程和状态进行评价。可以通过皮下或静脉注射重组人促红素-β 注射液（CHO 细胞）来升高血红蛋白的水平，使其不超过 12g/dl（7.5mmol/l）。对于未进行血液透析的患者，首选皮下注射给药以避免刺穿外周静脉。

如果静脉注射给药，应在约 2 分钟内完成，例如，对于血液透析患者在透析结束时经动静脉瘘管注入。

因为病人的个体差异，临床上可以观察到个别患者的血红蛋白值偶尔超过或低于预期的血红蛋白水平。考虑到血红蛋白靶浓度在 10g/dl（6.2mmol/l）到 12g/dl（7.5mmol/l）之间，可以通过剂量管理达到不同的血红蛋白水平。应该避免出现持续的血红蛋白水平超过 12g/dl（7.5mmol/l）；当血红蛋白值超过 12g/dl（7.5mmol/l）时，可根据以下指导原则调整剂量：

应当避免出现用药 4 周后血红蛋白水平升高幅度超过 2g/dl（1.25mmol/l）。如果出现上述情况，应按照如下原则调整剂量。如果一个月后血红蛋白升高幅度超过 2g/dl（1.25mmol/l）或血红蛋白水平正在升高并接近 12g/dl（7.45mmol/l），剂量应减少

25%。如果血红蛋白水平持续升高，应该停止治疗直到血红蛋白水平开始降低，然后以低于前次给药剂量 25% 的剂量重新开始治疗。

应密切监测患者，确保采用最低剂量的本品能够足够控制患者的贫血症状。

当出现高血压或心血管，脑血管或外周血管疾病时，应按患者的个体状况来确定血红蛋白每周升高的幅度和治疗靶浓度。

本品的治疗分为两个阶段：

1. 纠正期

— 皮下注射给药：

起始剂量为每周 3 次，每次 20 IU/kg 体重。如果血红蛋白升高不理想，（每周 <0.25g/dl），每 4 周可增加剂量，每周 3 次，每次 20 IU/kg 体重。

每周剂量可以分成每日剂量给予。

— 静脉注射给药：

起始剂量为每周 3 次，每次 20 IU/kg 体重。4 周后剂量可升高至每次 80 IU/kg，每周 3 次。如果需要的话，其后每月可再多增加 20 IU/kg，每周 3 次。

以上两种给药途径，最大剂量不超过每周 720IU/kg。

2. 维持期

为使血红蛋白水平维持在 10—12g/dl，应先将用药量减至治疗期给药量的一半。随后，每一周或两周调整患者的剂量（维持剂量）。

如果采用皮下注射给药，周剂量可采用每周注射 1 次，或分成等份剂量每周注射 3 次或 7 次的方式给药。每周用药一次病情稳定的患者可以改成每两周给药一次。在这种情况下可能需要增加剂量。

来自儿童临床试验的结果表明，通常情况下越年轻的患者其所需要的本品剂量也越高。然而，由于不能预测每个患者的反应，因此应遵循推荐的用药方案。

重组人促红素-β 注射液（CHO 细胞）一般用于长期治疗，但如有需要，可以随时终止治疗。有关每周用药一次的数据是来自 24 周疗程的临床试验。

治疗肿瘤患者因化疗引起的症状性贫血

贫血患者（例如，血红蛋白浓度 ≤10g/dl（6.2mmol/l））应该皮下注射给予重组人促红素-β 注射液（CHO 细胞）。患者贫血的症状和后遗症随着年龄，性别和疾病总的负荷的不同而有所不同；医生有必要对个体患者的临床病程和状态进行评价。

周剂量可以一次注射给药，也可以分成 3 至 7 次单个剂量给予。

推荐的初始剂量为 30000IU/周（相当于对一个中等体重的患者，每周给予约 450IU/kg 体重的剂量）。

因为病人个体差异，临床上可以观察到个别患者的血红蛋白值偶尔超过或低于预期的血红蛋白水平。考虑到血红蛋白靶浓度在 10g/dl (6.2mmol/l) 到 12g/dl (7.5mmol/l) 之间，可以通过剂量管理产生不同的血红蛋白水平。应该避免出现持续的血红蛋白水平超过 12g/dl (7.5mmol/l)；当血红蛋白值超过 12g/dl (7.5mmol/l) 时，剂量调整的指导原则阐述如下：

如果治疗 4 周后血红蛋白已至少升高 1g/dl (0.62 mmol/l)，那么应继续使用目前的剂量。如果血红蛋白水平未能至少升高 1g/dl (0.62 mmol/l)，则可以考虑将周剂量加倍。如果治疗 8 周后血红蛋白水平未能至少升高 1g/dl (0.62 mmol/l)，则不可能出现治疗反应，应停止治疗。

治疗应持续至化疗结束后 4 周。

最大剂量不应该超过每周 60000 IU。

一旦达到个体患者的治疗目标，剂量应减少 25—50%，并使血红蛋白维持在该水平上。应该考虑进行合适的剂量调整。

如果血红蛋白水平超过 12g/dl (7.5mmol/l)，剂量应减少 25—50%。如果血红蛋白水平超过 13g/dl (8.1mmol/l)，应暂时停止本品的治疗。当血红蛋白水平降低至 12g/dl (7.5mmol/l) 或更低时，可以比前次剂量低 25% 的剂量重新开始本品的治疗。

如果治疗 4 周后，血红蛋白水平的升高超过 2g/dl (1.3mmol/l) 或达到 12g/dl (7.5mmol/l)，剂量应减少 25% 至 50%。

应该密切监测患者，确保采用最低剂量的本品能够足够控制患者的贫血症状。

【不良反应】

临床试验

基于包括 1725 位患者在内的临床试验结果，估计约 8% 的本品治疗患者会出现不良反应。

临床试验中的药物不良反应列表汇总：

根据 MedDRA 系统器官分类对临床试验中的药物不良反应列表显示。药物不良反应的相应频率按以下惯例分类：十分常见 ($\geq 1/10$)、常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、偶见 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)、罕见 ($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)、十分罕见 ($< 1/10000$)。

- 慢性肾功能衰竭的贫血患者

本品治疗期间最常见的不良反应为血压升高或现有高血压加重，尤其在血红蛋白快速升高时（参见【注意事项】）。另外在正常或偏低血压的个别患者中可能出现伴有脑病样

症状的高血压危象（如头痛和精神错乱状态，感觉运动障碍—诸如语言障碍或步态受损—直至强直痉挛性发作）。

可能会出现血管通路血栓形成，尤其在有低血压趋势的或其动静脉瘘出现并发症（如狭窄、动脉瘤）的患者（参见【注意事项】）。在多数情况下，可观察到血清铁蛋白水平下降同时有血红蛋白的上升。此外，还在个别病例中观察到血清钾及磷酸盐水平一过性增高。

在个别病例中，重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）治疗会引起抗红血球中和抗体介导的单纯性红细胞再生障碍（PRCA）。如果诊断出现 PRCA，则必须停止本品治疗，而且患者不得转换成其他促红素类药物进行治疗（参见【注意事项】）。

下表中列出了临床试验中出现的认为与重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）治疗相关的不良反应的发生率。

表 1. 接受重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）治疗的慢性肾功能衰竭所致贫血患者中发生的药物不良反应

系统器官分类	频率类别
血管疾病	
高血压	常见
高血压危象	偶见
神经系统疾病	
头痛	常见
血液和淋巴系统疾病	
血管通路血栓形成	罕见
血小板增多症	十分罕见

- 接受化疗出现症状性贫血的肿瘤患者

与促红素- β 治疗相关的常见的不良反应（可以通过药物治疗）包括头痛和高血压（参见【注意事项】）。

在一些患者中观察到血清铁离子参数降低（参见【注意事项】）。

临床试验已经表明，罗可曼治疗的肿瘤患者中出现血栓栓塞类事件的频率高于未经治疗的或安慰剂治疗的对照组患者。在本品治疗的患者中，血栓栓塞发生率为 7%，而对照组患者中为 4%；与对照组患者相比，本品治疗组血栓栓塞发生率偏高并未伴随血栓栓塞事件死亡率的增加。

下表中列出了临床试验中出现的，认为与本品治疗相关的不良反应的发生率。

表 2. 接受化疗出现症状性贫血且接受重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）治疗的肿瘤患者中发生的药物不良反应总结

系统器官分类	频率类别
血管疾病	
高血压	常见
血液和淋巴系统疾病	

血栓栓塞事件	常见
神经系统疾病	
头痛	常见

- 所有的适应症

促红素-β 治疗中可能会出现罕见的皮肤反应（≥1/10000 至≤1/1000），如皮疹、瘙痒、荨麻疹或注射部位反应。据报导，在极其个别病例（≤1/10000）中出现过敏样反应。但在对照的临床试验中尚未发现过敏性反应的发生率的增加。

据报导，在极其个别病例中（≤1/10000），尤其是在开始治疗时，可能会出现流感样症状，如发热、寒战、头痛、肢体疼痛、不适和/或骨痛。以上反应多为轻或中度，而且在数小时或数天后消退。

上市后用药经验

上市后用药经验中的药物不良反应如下表所示。根据 MedDRA 系统器官分类，药物不良反应的相应频率按如下惯例分类为：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至<1/10）、偶见（≥1/1000 至<1/100）、罕见（≥1/10000 至<1/1000）、十分罕见（<1/10000）、未知（无法利用现有数据估计）。

表 3. 上市后用药经验中的不良反应

系统器官分类	频率类别
血液和淋巴系统疾病	
单纯红细胞再生障碍性贫血 ^{1,2}	未知
皮肤及皮下组织类疾病	
史蒂文斯-约翰综合征/中毒性表皮坏死松解症 ²	未知

¹ 参见【注意事项】。

² 基于现有数据无法估计发生率和频率类别。

【禁忌】

对活性物质或任一成分高度敏感者。

控制不好的高血压患者。

【注意事项】

运动员慎用。

重组人促红素-β 注射液（CHO 细胞）应慎用于伴有转化型芽细胞增多、癫痫、血小板升高及慢性肝功能衰竭的难治性贫血患者。叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏可降低本品的疗效，因此应该避免出现上述情况。

为了确保能有效地生成红细胞，在治疗前和治疗中都应该评价所有的患者的铁离子水平。如果需要的话，可以根据治疗指导原则对患者进行铁补充治疗。

因肾功能衰竭治疗所致的严重的铝过负荷可能会降低本品的疗效。

由于不能肯定排除本品有加速肾功能衰竭进展的可能性，因此本品用于治疗尚未接受透析治疗的肾硬化患者应该进行个体化治疗。

已有报道表明包括重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）在内的促红素治疗可以通过中和抗促红素抗体，引起单纯红细胞增生障碍。这些抗体可以与所有促红素蛋白出现交叉反应，因此怀疑或已证实存在中和促红素抗体的患者都不应转用本品治疗（参见【不良反应】）。

对于慢性肾功能衰竭患者，会出现血压升高或现有高血压加重，尤其在血红蛋白快速升高时。这些血压升高都能采用药物进行治疗。如药物治疗不能控制血压的升高，建议暂时停用本品。建议定期监测血压，尤其在治疗开始时，包括在透析之间。脑病样症状的高血压危象可能会发生，这需要医生立即引起注意并给予加强的医学护理。当出现可能是警示信号的突发性刺痛性偏头痛样头痛时，尤其应加注意。

慢性肾功能衰竭患者进行重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）治疗期间，血小板计数在正常范围内可能会出现中度剂量依赖性上升，尤其是在静脉内给药后。在继续治疗期间这种情况会有所回退。建议在前 8 周治疗期间定期监测血小板计数。

对于慢性肾功能衰竭患者，维持的血红蛋白浓度不应该超过【用法用量】中推荐的血红蛋白靶浓度的上限。在临床试验中观察到，当血红蛋白靶浓度高于 12g/dl (7.5 mmol/l) 时给予促红细胞生成类药品（ESAs），会增加发生死亡和严重心血管事件的风险。

临床对照试验显示：通过促红素增加血红蛋白浓度，且超过控制贫血所需要的标准来治疗贫血或避免输血并不会给患者带来明显的益处。

在慢性肾功能衰竭患者中，由于血红蛋白增加，在本品治疗期间经常需要增加血液透析期间的肝素剂量。如果用肝素化治疗未达最佳状态，可能会堵塞透析系统。

对于有血管通路血栓形成危险的慢性肾功能衰竭患者，应考虑进行早期血管通路修正和预防血栓形成，如服用乙酰水杨酸。

对肿瘤生长的影响

促红素（EPO）是主要刺激红细胞生成的生长因子。促红素受体可能在各种肿瘤细胞的表面表达。与所有生长因子一样，促红素可能会刺激各种恶性肿瘤的生长。在数个对照试验中，促红素并没有表现出改善肿瘤贫血患者的总的生存期或降低其肿瘤进展的风险。

在对照临床试验中，使用重组人促红素- β 注射液（CHO 细胞）和其它的促红细胞生成类药品（ESAs）表明：

- 当血红蛋白靶浓度 > 14g/dl (8.7mmol/l) 时，会促进肿瘤生长并缩短接受放疗的晚期头颈癌患者的存活期，

- 当血红蛋白靶浓度在 12-14g/dl (7.5-8.7mmol/l) 时，会促进接受化疗的晚期乳腺癌患者的四个月疾病进展并会缩短其总的存活期并增其加死亡，

- 当血红蛋白靶浓度在 12g/dl (7.5mmol/l) 时，会增加未接受化疗或放疗的活跃期恶性肿瘤患者的死亡风险。表明 ESAs 不能用于此类患者。

可能出现药物能控制的血压升高。因此建议监测患者血压，尤其是对肿瘤患者初始治疗阶段。

对于肿瘤患者应该定期监测血小板计数和血红蛋白水平，使血红蛋白水平维持在 10-12g/dL。

从异体输血的风险/受益角度考虑，对需要特别避免异体输血的患者应慎用本品。

未在肝功能损害患者中开展专门的临床试验。无特殊用药说明。

健康人员误用本品能导致血红蛋白过度增高。这可能导致危及生命的心血管系统并发症。

尚未开展对驾驶和机械操作能力影响方面的研究。本品含有苯丙氨酸辅料。因此，对重度苯丙酮酸尿的患者的治疗应多加考虑。

本品每支预充针中包含少于 1mmol 钠 (23mg)，几乎“无钠”。

实验室检查

应定期监测所有患者的血小板计数和红细胞比容/血红蛋白水平。

在本品治疗期间应定期监测血钾和磷酸盐水平。

据报导，在接受本品治疗的尿毒症病中出现了血钾水平增高，但其因果关系尚未明确。如果观察到血钾水平增高或正在增高，则应考虑停止使用本品，直至血钾水平回复正常。

处置

关于注射器和其他医疗锐器的使用和处置，必须严格遵守以下要点：

- 不得重复使用针头和注射器。
- 将所有已使用的针头和注射器放入锐器盒中(防刺伤一次性容器)。
- 请勿让儿童接触容器
- 不得将已使用的锐器盒置于生活垃圾内。

根据当地要求或医疗保健服务者的指示处置整个容器。

必须尽量减少药物向周围环境的释放。不得通过废水丢弃药物，应避免通过生活垃圾丢弃。如果当地可行，应使用“收集系统”。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

目前尚无重组人促红素- β 对怀孕妇女的临床研究资料。动物研究表明，对于怀孕期，胚胎 / 胎儿发育期，分娩或产后发育期无直接或间接的危害作用。对于怀孕期妇女的用药应慎用。

人类哺乳期的用药经验有限。内源性红细胞生成素可分泌至乳汁中，而且易被新生儿消化道吸收。在决定是继续还是停止哺乳或者是继续还是停止重组人促红素- β 治疗时，应该综合考虑哺乳对婴儿的益处以及重组人促红素- β 治疗对母亲的益处。

【儿童用药】

在慢性肾功能衰竭所致贫血适应症中，年龄小于2岁的幼儿不得使用本品。

在治疗接受化疗的肿瘤患者的贫血适应症中，本品不适用于儿科人群。

【老年用药】

未在老年患者中进行专门的研究。临床试验中纳入了老年患者。未确定老年人群是否需要特殊剂量调整。

【药物相互作用】

到目前为止，临床结果还未显示本品与其他药物有相互作用。

动物试验表明重组人促红素- β 不会增加细胞生长抑制药物如依托泊苷，顺铂，环磷酰胺，氟尿嘧啶的骨髓毒性。

【药物过量】

本品治疗的范围非常宽，即使在较高的血清浓度，也未观察到中毒症状。

【临床试验】

促红素是一种生长因子，主要刺激红细胞的生成。促红素受体可以在各种肿瘤细胞表面表达。

包括 2833 名患者在内的 5 个大型的对照试验研究了患者的生存期和肿瘤进展，其中 4 个是双盲的、安慰剂对照的试验，1 个是开放的试验。其中有 2 个试验的入选患者正在接受化疗，血红蛋白靶浓度 $>13\text{g/dl}$ ；其余 3 个试验的血红蛋白靶浓度是 12g/dl 至 14g/dl 。对于其中 1 个开放的试验，接受重组人促红素治疗组和对照组的患者总生存期没有差别。在 4 个安慰剂对照试验中总生存期的风险比在 1.25 至 2.47 之间，对照组的结果更好。这些试

验表明，各种常见肿瘤贫血患者接受重组人促红素治疗组与对照组相比，死亡率表现出一致的无法解释的统计学意义的升高。总生存期结果不能很好地用在接受重组人促红素治疗组和对照组的患者中血栓症和相关合并症的发生率的差异来解释。

Meta 分析包括 12 个对照试验中所有接受本品治疗的贫血肿瘤患者 (n=2301) 的数据，表明患者生存期的总风险比是 1.13，对照组结果更好 (95% CI 0.87, 1.46)。对于基线血红蛋白水平 $\leq 10\text{g/dl}$ (n=899) 的患者，生存期的风险比是 0.98 (95 % CI 0.68 至 1.40)。在全部人群中观察到血栓事件发生的相对危险增高 (RR 1.62, 95% CI: 1.13, 2.31)。

对参加 57 个试验的 9000 多名肿瘤患者进行了系统性分析。对总生存期进行 meta 分析表明，风险比是 1.08，对照组结果更好 (95 % CI: 0.99, 1.18; 42 个试验, 8167 名患者)。接受重组人促红素治疗的患者发生血栓事件的风险更高 (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 个试验, 6769 名患者)。结论表明对于肿瘤患者接受重组人促红素治疗可能有明显的危害。以上这些结论可适用于接受重组人促红素治疗的肿瘤患者，不清楚是否适用于接受化疗且血红蛋白浓度小于 13g/dl 的患者，因为分析中几乎没有这类患者。

在极为罕见的情况下，重组人促红素治疗期间出现了伴有或不伴有单纯性红细胞再生障碍 (PRCA) 的抗促红素中和抗体。

在中国人群中进行的两项临床试验

ML17616 (血液肿瘤) 为开放、随机、两组平行的对照研究，目的是验证本品治疗患有多发性骨髓瘤、低度恶性的非霍奇金氏淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病，并有相对促红素的缺乏，且正在接受抗肿瘤化疗的成年患者的贫血的有效性和安全性。共计 74 例患者随机进入本品治疗组或对照组。接受为期 12 周的治疗。其中 38 例进入本品治疗组, 36 例进入对照组。本品治疗的起始剂量为 $150\text{IU} / \text{Kg}$ 体重，皮下注射给药，每周三次。研究结果表明，本品治疗组 ITT (intention-to-treat 意向治疗) 人群的有效率为 68.4%，对照组为 36.1%；PP (per-protocol population 符合方案) 人群的有效率为 73.5%，对照组为 46.4 %。

两组治疗前后血红蛋白值的变化见表 4、表 5 所列。

表 4. 两组治疗前后血红蛋白的变化情况 (ITT)

		血红蛋白值 (g/L)	
		治疗组	对照组
基线	均数 \pm 标准差(n)	78.03 \pm 12.80 (38)	74.89 \pm 11.53 (36)
	中位数(最小值-最大值)	78.50 (55.00, 100.00)	74.50 (43.00, 99.00)
第 1 周	均数 \pm 标准差(n)	83.97 \pm 16.55 (35)	77.93 \pm 15.95 (30)
	中位数(最小值-最大值)	82.00 (55.00, 113.00)	75.00 (45.00, 126.00)
第 2 周	均数 \pm 标准差(n)	89.88 \pm 16.91 (34)	81.43 \pm 18.80 (30)
	中位数(最小值-最大值)	92.50 (61.00, 122.00)	80.00 (43.00, 127.00)
第 3 周	均数 \pm 标准差(n)	96.96 \pm 17.15 (28)	86.25 \pm 18.57 (24)
	中位数(最小值-最大值)	94.00 (67.00, 125.00)	84.50 (51.00, 128.00)

第 4 周	均数±标准差(n)	97.83 ±20.36 (35)	85.00 ±21.01 (27)
	中位数(最小值-最大值)	94.00 (53.00, 135.00)	82.00 (50.00, 130.00)
第 6 周	均数±标准差(n)	102.59 ±21.44 (32)	89.74 ±21.50 (23)
	中位数(最小值-最大值)	101.50 (69.00, 142.00)	88.00 (52.00, 125.00)
第 8 周	均数±标准差(n)	105.45 ±21.50 (33)	87.12 ±23.41 (26)
	中位数(最小值-最大值)	105.00 (69.00, 146.00)	90.50 (45.00, 135.00)
第 10 周	均数±标准差(n)	118.19 ±29.12 (26)	83.63 ±26.70 (19)
	中位数(最小值-最大值)	115.00 (74.00, 209.00)	76.00 (38.00, 133.00)
第 12 周	均数±标准差(n)	109.70 ±24.88 (27)	93.21 ±22.30 (24)
	中位数(最小值-最大值)	108.00 (60.00, 156.00)	93.00 (55.00, 122.00)

表 5. 两组治疗前后血红蛋白的变化情况 (PP)

		血红蛋白值 (g/L)	
		治疗组	对照组
基线	均数±标准差(n)	77.62 ±12.24 (34)	76.54 ±10.72 (28)
	中位数(最小值-最大值)	78.50 (55.00, 99.00)	74.50 (58.00, 99.00)
第 1 周	均数±标准差(n)	83.16 ±15.53 (31)	79.83 ±16.21 (24)
	中位数(最小值-最大值)	81.00 (58.00, 113.00)	75.50 (57.00, 126.00)
第 2 周	均数±标准差(n)	89.45 ±16.42 (31)	83.76 ±18.63 (25)
	中位数(最小值-最大值)	92.00 (61.00, 122.00)	81.00 (48.00, 127.00)
第 3 周	均数±标准差(n)	96.00 ±17.40 (26)	86.70 ±18.85 (23)
	中位数(最小值-最大值)	93.50 (67.00, 125.00)	86.00 (51.00, 128.00)
第 4 周	均数±标准差(n)	96.67 ±20.39 (33)	85.00 ±21.01 (27)
	中位数(最小值-最大值)	93.00 (53.00, 135.00)	82.00 (50.00, 130.00)
第 6 周	均数±标准差(n)	101.84 ±21.36 (31)	89.74 ±21.50 (23)
	中位数(最小值-最大值)	101.00 (69.00, 142.00)	88.00 (52.00, 125.00)
第 8 周	均数±标准差(n)	105.06 ±21.73 (32)	87.12 ±23.41 (26)
	中位数(最小值-最大值)	105.00 (69.00, 146.00)	90.50 (45.00, 135.00)
第 10 周	均数±标准差(n)	118.28 ±29.72 (25)	83.63 ±26.70 (19)
	中位数(最小值-最大值)	115.00 (74.00, 209.00)	76.00 (38.00, 133.00)
第 12 周	均数±标准差(n)	109.38 ±25.31 (26)	93.21 ±22.30 (24)
	中位数(最小值-最大值)	108.00 (60.00, 156.00)	93.00 (55.00, 122.00)

ML17620 (实体肿瘤) 为开放、随机、两组平行的对照研究, 主要目的是验证本品预防和接受铂类药物化疗的成年实体肿瘤患者的贫血的有效性和安全性。共计121例患者随机进入本品治疗组或对照组。接受为期12周的治疗。其中61例进入本品治疗组, 60例进入对照组。本品治疗的起始剂量为150IU / Kg体重, 皮下注射给药, 每周三次。研究结果表明, 本品治疗组的有效率: ITT (intention-to-treat 意向治疗) 人群47.5 %, PP人群61.7%; 对照组的有效率: ITT (intention-to-treat 意向治疗) 人群23.3 %, PP (per-protocol population 符合方案) 人群31.8%。

两组治疗前后血红蛋白值的变化见表 6、表 7 所列。

表 6. 两组治疗前后血红蛋白的变化情况 (ITT)

		血红蛋白值 (g/L)	
		治疗组	对照组
基线	均数±标准差(n)	91.10 ±11.60 (61)	93.44 ±10.65 (60)
	中位数(最小值-最大值)	91.00 (65.00, 110.00)	94.00 (63.50, 110.00)
第 1 周	均数±标准差(n)	94.69 ±18.21 (58)	98.09 ±14.12 (56)
	中位数(最小值-最大值)	93.00 (60.00, 147.00)	99.00 (59.00, 129.00)
第 2 周	均数±标准差(n)	96.24 ±19.25 (52)	94.10 ±14.83 (44)

	中位数(最小值-最大值)	93.50 (52.00 ,143.00)	95.50 (58.00 ,123.00)
第 3 周	均数±标准差(n)	98.04 ±22.36 (50)	95.41 ±16.03 (46)
	中位数(最小值-最大值)	96.00 (40.00 ,152.00)	95.00 (56.00 ,132.00)
第 4 周	均数±标准差(n)	104.50 ±21.31 (54)	98.42 ±17.72 (49)
	中位数(最小值-最大值)	103.50 (55.20 ,156.00)	101.00 (56.00 ,132.00)
第 6 周	均数±标准差(n)	103.81 ±23.09 (44)	97.84 ±16.61 (51)
	中位数(最小值-最大值)	104.50 (54.20 ,149.00)	98.00 (63.00 ,134.00)
第 8 周	均数±标准差(n)	107.74 ±21.23 (42)	102.14 ±17.61 (38)
	中位数(最小值-最大值)	108.00 (46.00 ,152.00)	102.00 (60.00 ,136.00)
第 10 周	均数±标准差(n)	110.84 ±23.15 (33)	101.03 ±16.70 (32)
	中位数(最小值-最大值)	111.00 (52.00 ,163.00)	99.00 (61.00 ,135.00)
第 12 周	均数±标准差(n)	112.59 ±20.86 (32)	105.21 ±16.70 (29)
	中位数(最小值-最大值)	114.35 (74.20 ,164.00)	106.00 (70.00 ,137.00)

表 7. 两组治疗前后血红蛋白的变化情况 (PP)

		血红蛋白值 (g/L)	
		治疗组	对照组
基线	均数±标准差(n)	91.83 ±11.62 (47)	94.49 ±10.21 (44)
	中位数(最小值-最大值)	93.00 (65.00 ,109.00)	95.00 (63.50 ,110.00)
第 1 周	均数±标准差(n)	96.34 ±18.87 (46)	99.91 ±13.34 (42)
	中位数(最小值-最大值)	94.50 (60.00 ,147.00)	99.50 (68.00 ,129.00)
第 2 周	均数±标准差(n)	96.74 ±19.25 (44)	96.13 ±13.61 (35)
	中位数(最小值-最大值)	95.00 (52.00 ,143.00)	97.00 (68.50 ,123.00)
第 3 周	均数±标准差(n)	98.26 ±21.08 (43)	98.02 ±15.74 (38)
	中位数(最小值-最大值)	96.00 (40.00 ,145.00)	98.50 (56.00 ,132.00)
第 4 周	均数±标准差(n)	105.01 ±20.54 (47)	99.43 ±17.80 (41)
	中位数(最小值-最大值)	103.00 (66.00 ,156.00)	104.00 (63.00 ,132.00)
第 6 周	均数±标准差(n)	105.64 ±21.85 (42)	98.95 ±17.12 (43)
	中位数(最小值-最大值)	106.00 (57.00 ,149.00)	98.00 (63.00 ,134.00)
第 8 周	均数±标准差(n)	107.74 ±21.23 (42)	102.14 ±17.61 (38)
	中位数(最小值-最大值)	108.00 (46.00 ,152.00)	102.00 (60.00 ,136.00)
第 10 周	均数±标准差(n)	110.84 ±23.15 (33)	101.03 ±16.70 (32)
	中位数(最小值-最大值)	111.00 (52.00 ,163.00)	99.00 (61.00 ,135.00)
第 12 周	均数±标准差(n)	112.59 ±20.86 (32)	105.21 ±16.70 (29)
	中位数(最小值-最大值)	114.35 (74.20 ,164.00)	106.00 (70.00 ,137.00)

【药理毒理】

重组人促红素-β与从贫血患者尿液中分离的促红素的氨基酸和碳水化合物成分是一致的。

促红素是一种糖蛋白，它通过刺激干细胞前体来促进红细胞生成，作为一种有丝分裂刺激因子和分化激素起作用。

重组人促红素-β的生物效应在静脉及皮下注射后被证实。在多种载体动物模型（正常及尿毒症大鼠，红细胞增多症小鼠、狗）中给予重组人促红素-β后，总铁结合率、红细胞数目、血红蛋白水平及网织红细胞计数均增高。在鼠脾细胞培养载体实验中，发现其与重组人促红素-β孵育后，脾中有核红细胞的³H-胸苷结合率升高。人类骨髓细胞培养调查显示，注射重组人促红素-β仅刺激红细胞生成而不影响白细胞。并没有发现重组人促红素-β对人骨髓或皮肤细胞有毒性作用，也没有任何临床前期或临床调查显示重组人促红素-β对肿

瘤进展有影响。

给予单剂量的重组人促红素- β 对小鼠的行为及运动无影响，对狗的呼吸及循环亦无影响。

【药代动力学】

药物动力学显示，在健康志愿者及尿毒症患者，静脉给予重组人促红素- β 的半衰期为4~12小时，分布容积相当于1~2倍血浆容积。在尿毒症及正常大鼠动物实验中已发现相似结果。给尿毒症患者皮下注射重组人促红素- β 后，因血清血小板浓缩而延缓吸收，平均12~28小时达到最大浓度。半衰期平均为13~28小时，比静脉注射要长。

生物利用度

与静脉注射相比，皮下注射重组人促红素- β 的生物利用度为23~42%。

【贮藏】

本品应于2~8℃避光保存和运输。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

2000IU/0.3ml/支，4000IU/0.3ml/支，5000IU/0.3ml/支，10000IU/0.6ml/支：6支/盒
(预充式注射器)

【有效期】

24个月

【执行标准】

进口注册标准：JS20170013

【批准文号】

进口药品注册证号：

2000IU/0.3ml/支：S20171006

4000IU/0.3ml/支：S20171008

5000IU/0.3ml/支：S20171010

10000IU/0.6ml/支：S20171011

【生产企业】

公司名称: Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址: Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生 产 厂: Roche Diagnostics GmbH

地 址: Sandhoferstrasse 116 68305 Mannheim, Germany

联系企业: 上海罗氏制药有限公司

地 址: 上海市龙东大道1100号

邮政编码: 201203

电话号码: (021)28922888

传真号码: (021)50801800

产品热线: 400-820-8780 (手机) 或800-820-8780 (固话) (人工接听时间工作日周
一至周五9:00-17:00)

罗可曼® 与Recormon® 为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标

由于说明书更新较快, 如需参阅最新批准的中文说明书, 请访问罗氏中国网站:

www.roche.com.cn。