

（中文仿單版本：）



## 安挺樂<sup>®</sup>皮下注射劑162毫克 Actemra<sup>®</sup> 162 mg for SC Injection

衛部菌疫輸字第000977號

本藥限由醫師使用

每支「安挺樂<sup>®</sup>皮下注射劑162毫克」含 tocilizumab 162mg，容量為0.9毫升。

### 安挺樂<sup>®</sup>皮下注射劑162毫克 Actemra<sup>®</sup> 162 mg for SC Injection

<p><b>警語：嚴重感染的風險性</b></p> <p><b>接受 Actemra<sup>®</sup> 治療的病人有較高因嚴重感染而可能導致住院或死亡的風險【請參見警語與注意事項 (5.1)、不良反應 (6)】。</b>大部分發生感染的病人都同時併用免疫抑制劑(如：methotrexate 或皮質類固醇)。</p> <p><b>如果發生了嚴重感染，請暫停 Actemra<sup>®</sup> 治療直到感染情況得到控制。</b></p> <p><b>曾通報的感染包含：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>活動性結核病</b> (可能以肺部或肺外疾病表現)，病人在 Actemra<sup>®</sup> 用藥前及用藥期間應進行潛伏性結核病篩檢。在開始投予 Actemra<sup>®</sup> 前，應先進行潛伏性結核病的治療。</li> <li><b>侵入性黴菌感染</b>，如：念珠菌病 (candidiasis)、鵝菌病 (aspergillosis)、肺囊蟲病 (pneumocystis)。有侵入性黴菌感染的病人，可能以瀰漫性的形式表現，而非集中在局部的疾病型態。</li> <li><b>伺機性感染</b>之致病原造成的細菌、病毒和其他感染。</li></ul> <p><b>對有慢性或復發性感染的病人開始治療前，應謹慎評估 Actemra<sup>®</sup> 治療的風險效益。</b></p> <p><b>在 Actemra<sup>®</sup> 治療期間及治療後，應密切監測病人是否有感染的徵象或症狀發生，包含在治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的病人可能發生結核菌感染【請參見警語與注意事項 (5.1)】。</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>開始用藥前應進行潛伏性結核病篩檢，並會診結核病專家以排除活動性結核病(含肺外結核)或潛伏性結核感染的可能性。如果檢查結果為陽性，在開始使用 Actemra<sup>®</sup> 前應先接受結核病藥物治療。</b></li> <li><b>即使治療前潛伏性結核病篩檢為陰性，仍應在用藥期間持續監測是否有結核菌感染。</b></li> <li><b>結核菌感染相關之用藥規範，請參見本品風險管理計畫。</b></li></ul>
--

安挺樂 162mg 皮下注射劑

### 17. 病人諮詢相關資訊

病人諮詢

病人應瞭解 Actemra<sup>®</sup> 的潛在效益及風險。

• **感染：**

請告知病人：Actemra<sup>®</sup> 可能會降低抵抗感染的能力。向病人解釋出現可能為感染的症狀應立即就醫、及早進行評估並接受適當治療的重要性。

• **胃腸穿孔：**

請告知病人：有部分接受 Actemra<sup>®</sup> 治療的病人會出現嚴重的胃腸副作用。向病人解釋出現嚴重且持續性的腹痛症狀應立即就醫、及早進行評估並接受適當治療的重要性。

• **過敏與嚴重過敏反應**

應評估病人居家使用皮下注射劑的適當性。應告知病人，有些使用 Actemra<sup>®</sup> 治療的病人曾發生嚴重的過敏反應，包括全身性過敏反應。應囑咐病人，如果出現任何過敏反應的症狀，一定要立即就醫。

• **疫苗接種：**

請參見警語與注意事項 (5.3)。

• **懷孕與哺乳：**

第一次注射應在合格之健康照護專業人員的監督下進行。如果病人或照顧者準備自行施打 Actemra<sup>®</sup>，應教導他們注射的技巧，並評估其進行皮下注射的能力，藉以確定他們能夠正確施打 Actemra<sup>®</sup>。以及居家用藥的適當性【請參見病人用藥須知】。使用之前，應先將預充針筒或預充針筒附注射筆自冰箱中取出，去除外盒後，在室溫下靜置 30分鐘，但要避免被兒童取得。切勿以任何其他方式為 Actemra<sup>®</sup> 加溫。另應囑咐病人，如果他們未能打全部劑量，應向其健康照護人員諮詢。應將針頭與針筒裝入一個防針刺容器，且應避免被兒童取得。應指導病人或照顧者注射的技巧，以及針筒與針頭的正確處置方式，並應注意不要重複使用這些器材。

• **藥物相互作用：**

請參見警語與注意事項 (5.1)。

• **懷孕：** 應告知具生育能力的女性病人，Actemra<sup>®</sup> 可能會造成胎兒傷害，如果確知或疑似懷孕，一定要告知其處方醫師【請參見特殊族群用藥 (8.1)】。

• **藥物相互作用：**

請參見警語與注意事項 (5.1)。

• **疫苗接種：**

請參見警語與注意事項 (5.3)。

• **藥物相互作用：**

請參見警語與注意事項 (5.1)。

• **藥物相互作用：**

同的安慰劑對照組 (預設的26週與52週prednisone 逐步減量療法) 進行比較。這項研究包含一個為期52週的盲性研究階段，然後有一個為期104週的開放性延長研究階段。

所有病人都接受背景糖皮質激素 (prednisone) 療法的治療。每個 Actemra<sup>®</sup> 治療組與其中一個安慰劑治療組都是採用以 26週內達到0毫克為目標的預設 prednisone 逐步減量療法，另一個安慰劑治療組則是採用以 52週內達到0毫克為目標的預設 prednisone 逐步減量療法，其設計目的是為更加符合標準實務。主要的療效終點指標為達到第12週至第52週持續緩解效果的病人比例。持續緩解的定義為病人達到下列持續性效果 (1) 第12週至第52週持續未出現GCA的徵兆與症狀，(2) 第12週至第52週的紅血球沉降速率 (ESR) 皆維持正常 (恢復至 <30mm/hr，且未發生可歸因於GCA的升高至≥30mm/hr的現象)，(3) 第12週至第52週的C-反應蛋白 (CRP) 皆維持正常 (恢復至 <1 mg/dL，且未連續發生升高至≥1 mg/dL的現象)，以及 (4) 第12週至第52週皆順利遵循 prednisone 逐步減量療程，其定義為 prednisone 過量的程度未超過 100 毫克。在達到第12週至第52週持續緩解效果方面，Actemra<sup>®</sup> 162毫克每週一次與162毫克每兩週一次+26週 prednisone 逐步減量療法的表現都要優於安慰劑+26週 prednisone 逐步減量療法 (表2)。兩個 Actemra<sup>®</sup> 治療組的表現也都優於安慰劑+52週 prednisone 逐步減量療法 (表2)。

	PBO+26週 prednisone 逐步減量療法 N=50	PBO+52週 prednisone 療法 N=51	TCZ 162毫克 SC QW+26週 prednisone 逐步減量療法 N=100	TCZ 162毫克 SC Q2W+26週 prednisone 逐步減量療法 N=49
<b>持續緩解效果<sup>a</sup></b>				
達到療效反應者, n (%)	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
與PBO+26週逐步減量療法相比較的未修正比例差異 (99.5% CI)	N/A	N/A	42.0% (18.0, 66.0)	39.1% (12.5, 65.7)
與PBO+52週逐步減量療法相比較的未修正比例差異 (99.5% CI)	N/A	N/A	38.4% (14.4, 62.3)	35.4% (8.6, 62.2)
<b>持續緩解效果的構成條件</b>				
持續未出現GCA的徵兆與症狀 <sup>b</sup> , n(%)	20(40.0%)	23(45.1%)	69(69.0%)	28(57.1%)
ESR維持<30mm/hr <sup>c</sup> , n(%)	20(40.0%)	22(43.1%)	83(83.0%)	37(75.5%)
CRP維持正常 <sup>d</sup> , n(%)	17(34.0%)	13(25.5%)	72(72.0%)	34(69.4%)
順利完成 prednisone 逐步減量療程 <sup>e</sup> , n(%)	10(20.0%)	20(39.2%)	60(60.0%)	28(57.1%)

<sup>a</sup> 病人若符合下列所有條件，即為達到持續緩解效果：未出現GCA的徵兆與症狀<sup>b</sup>、ESR正常化<sup>c</sup>、CRP正常化<sup>d</sup>、以及遵循 prednisone 逐步減量療程<sup>e</sup>。

<sup>b</sup> 病人在第12週至第52週皆無出現任何GCA之徵兆或症狀的紀錄。

<sup>c</sup> 病人在第12週至第52週皆未發生可歸因於GCA的ESR升高至≥30mm/hr的現象。

<sup>d</sup> 病人在第12週至第52週皆未發生連續兩次(含)以上的CRP檢測紀錄≥1mg/dL的現象。

<sup>e</sup> 病人在第12週至第52週皆未加入輔助治療，且併用之 prednisone 的過量程度皆≤100毫克。

在主要分析及重要次要分析中，未完成52週研究的病人都被歸類為無療效反應者：PBO+26組：6(12.0%)，PBO+52組：5(9.8%)，TCZ QW組：15(15.0%)，TCZ Q2W組：9(18.4%)。CRP=C-反應蛋白ESR=紅血球沉降速率PBO=安慰劑Q2W=每兩週給藥一次QW=每週給藥一次TCZ=tocilizumab

兩個 Actemra<sup>®</sup> 劑量組中的 prednisone 估計年累積劑量 (Actemra<sup>®</sup> QW組與 Q2W組中的中位數分別為1887毫克與2207毫克) 都要低於安慰劑組 (安慰劑+26週 prednisone 逐步減量療法組與安慰劑+52週 prednisone 逐步減量療法組中的中位數分別為3804毫克與3902毫克)。

• **藥物相互作用：**

請參見警語與注意事項 (5.1)。

kg 的療效與安全性；第二項研究 (SC-II) 是一項安慰劑對照性優越性研究，旨在評估每兩週皮下注射 (SC) 一次 Actemra<sup>®</sup> 162mg 或安慰劑的安全性與療效。SC-I 與 SC-II 的研究對象皆為 18 歲以上、依美國風濕學院 (ACR) 標準診斷為活動性類風濕性關節炎的病人，且病人於基準點時必須至少有 4 個觸痛關節及 4 個腫關節 (SC-I)，或至少有 8 個觸痛關節及 6 個腫關節 (SC-II)。這兩項研究中的所有病人都接受背景藥物非生物性 DMARD (s) 的治療。

在 SC-I 中，共有 1262 位病人依 1:1 的比例隨機分組後，分別接受每週皮下注射 (SC) Actemra<sup>®</sup> 162mg 或每 4 週靜脈輸注 Actemra<sup>®</sup> 8mg/kg 合併 DMARD (s) 的治療。在 SC-II 中，共有 656 位病人依 2:1 的比例隨機分組後，分別接受每兩週皮下注射 (SC) Actemra<sup>®</sup> 162mg 或安慰劑的治療，兩組都合併使用 DMARD (s)。這兩項研究的主要療效指標皆為第 24 週時達到 ACR20 的病人比例。使用皮下注射 (SC) Actemra<sup>®</sup> 治療 24 週後的臨床反應如表 1 所示。在 SC-I 中，主要療效指標為第 24 週時達到 ACR20 的病人比例，其不劣性臨界值為治療差異 12%，結果顯示達到不劣性。接受每週皮下注射 (SC) Actemra<sup>®</sup> 162mg 治療之病人中達到 ACR20、50 及 70 的病人比例、疾病活動度評分 28 (DAS28) 的平均降低幅度、以及達到 DAS28 <2.6 的病人比例，都和接受每 4 週靜脈輸注 (IV) Actemra<sup>®</sup> 8mg/kg 治療的病人相當。在 SC-II 中，和接受安慰劑治療的病人相比較，接受每兩週皮下注射 (SC) Actemra<sup>®</sup> 162 毫克治療之病人達到 ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 <2.6 的比例都明顯較高，DAS28 的降低幅度也較大。

	SC-I <sup>a</sup>		SC-II <sup>b</sup>	
	每週皮下注射 TCZ 162mg +DMARD N=558	靜脈輸注 TCZ 8mg/kg +DMARD N=537	每兩週皮下注射 TCZ 162mg +DMARD N=437	安慰劑 +DMARD N=219
<b>ACR20</b>				
第 24 週	69%	73.4%	61%	32%
加權差異 (95% CI)	-4% (-9.2, 1.2)		30%(22.0, 37.0)*	
<b>ACR50</b>				
第 24 週	47.0%	49%	40%	12%
加權差異 (95% CI)	-2% (-7.5, 4.0)		28%(21.5, 34.4)*	
<b>ACR70</b>				
第 24 週	24%	28%	20%	5%
加權差異 (95% CI)	-4% (-9.0, 1.3)		15%(9.8, 19.9)*	
<b>DAS28 的變化【修正平均值】</b>				
第 24 週	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
修正平均差異 (95% CI)	0(-0.2, 0.1)		-1.4(-1.7, -1.1)*	
<b>DAS28 &lt; 2.6</b>				
第 24 週	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
加權差異 (95% CI)	0.9(-5.0, 6.8)		28.6(22.0, 35.2)*	

TCZ = tocilizumab

<sup>a</sup> 計劃書族群

<sup>b</sup> 意圖治療族群

\* *p* < 0.0001, tocilizumab vs. placebo + DMARD

在 SC-I 及 SC-II 研究中使用 Actemra<sup>®</sup> 皮下注射後各診次之 ACR 反應及達到 ACR20 者的比例，與觀察 Actemra<sup>®</sup> 靜脈注射各研究結果一致。

#### 放射學反應

在研究 SC-II 中，關節結構傷害程度係以 X 光檢驗進行評量，並以 van der Heijde 修正 Sharp 總分 (mTSS) 相較於基礎值的變化量來表示。第 24 週時，在接受每兩週皮下注射 (SC) Actemra<sup>®</sup> 加上 DMARD(s) 治療之病人中，所觀察到的放射學惡化程度，明顯較接受安慰劑加 DMARD(s) 治療的病人低；mTSS 和基礎值相比較的平均變化量分別為 0.62 與 1.23，修正平均差異為 -0.6(-1.1, -0.1)。這些結果都和使用靜脈輸注 Actemra<sup>®</sup> 治療之病人中所觀察到的結果相符合。

• **藥物相互作用：**

請參見警語與注意事項 (5.1)。

• **藥物相互作用：**

言，在穩定狀態下，每週投予 162mg 與每兩週投予 162mg 的類風濕性關節炎病人，藥物半衰期分別為 13 天與 5 天。

在這種穩定狀態的 GCA 病人中，採用 162 毫克每週皮下注射一次的療法時，tocilizumab 的有效 t<sub>1/2</sub> 會在 18.3 與 18.9 天之間變動，採用 162 毫克每兩週皮下注射一次的療法時則會在 4.2 與 7.9 天之間變動。

#### 特殊族群之藥物動力學

成年人類風濕性關節炎病人與 GCA 病人之族群藥物動力學分析顯示，年齡、性別及種族並非 tocilizumab 的藥物動力學因子，而線性清除率與體重成正相關。在 RA 病人中，相較於體重低於 60kg 的類風濕性關節炎病人，體重高於 100kg 者接受依體重施予的劑量 (8mg/kg) 後，藥物暴露量約多出 86%。在皮下注射穩定劑量的情況下，tocilizumab 的曝藥量與體重成反比關係。

在 GCA 病人中，在體重較輕的病人中可觀察到較高的暴露量。就 162 毫克每週一次的療法而言，和體重介於 6

ANC <500	停止給予Actemra®
<b>血小板計數低下【請參見警語與注意事項 (5.3)】</b>	
<b>檢驗數值 (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>因應方式</b>
50,000-100,000	暫停Actemra®用藥 <p>當血小板數值升至&gt;100,000cells/mm<sup>3</sup>，</p> <ul style="list-style-type: none"><li>對接受皮下注射Actemra®治療的病人，重新開始使用Actemra®治療時應每兩週注射一次，然後視臨床狀況將注射頻率提高至每週一次。</li></ul>
<50,000	停止給予Actemra®

**3 劑型與劑量：**
**皮下注射**
注射劑：162mg/0.9mL澄清、無色至微黃色溶液，單劑預充針筒裝或預充針筒附注射筆裝。

**4 禁忌症：**
禁用於已知對Actemra®過敏病人【請參見警語與注意事項 (5.5)】。

**5 警語與注意事項：**
**5.1 嚴重感染：**
在病人接受免疫抑制劑，包括Actemra®在內的藥品，曾經出現過嚴重感染甚至致命的案例報告。感染的病原包括細菌、分支桿菌、侵入性黴菌、病毒、原蟲或其他伺機性感染之致病原。最常出現的嚴重感染包括肺炎、泌尿道感染、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、腸胃炎、憩室炎、敗血症及細菌性關節炎【請參見不良反應 (6.1)】。Actemra®曾被報告過的伺機性感染包括結核菌、隱球菌 (cryptococcus)、鵝菌 (aspergillosis)、念珠菌 (candidiasis) 以及肺炎囊病 (pneumocytosis) 等。其他嚴重的感染雖然沒有在臨床試驗期間出現，也有可能會發生，例如：組織漿菌症 (histoplasmosis)、球囊菌症 (coccidioidomycosis)、李斯特菌症 (listeriosis)。病人的症狀可能較多是分散性的，而非集中在局部的疾病型態。發生感染的病人多數都同時在使用免疫抑制劑，如 methotrexate 或類固醇。這可能是除了本身類風濕性關節炎的疾病因子以外，更容易受到感染的影響因素。

**健康照護專人員在給予Actemra®時，應謹慎行事並考慮病人是否曾經有復發或慢性感染病史，或其他潛在之病症 (如：憩室炎、糖尿病、間質性肺炎等可能使病人易受感染之病症)。**
活動性感染期間，包括局部感染，均不可給予Actemra®。下列病人在授予Actemra®前應仔細評估其風險與利益：

- 慢性感染或復發性感染的病人
- 曾與其他結核病人接觸者
- 具有嚴重或伺機性感染之病史者
- 曾居住或旅行至地方性結核菌或黴菌流行的地區
- 具有其他風險因子，因而可能導致病人較容易發生感染
- 在Actemra®授予期間及治療之後，應密切觀察是否出現感染相關的症狀，因為急性感染症狀可能因為使用了免疫抑制劑而遭到壓制【請參見劑量與給藥方法 (2.3)、藥物不良反應 (6.1) 及病人諮詢相關資訊 (17)】。
- 如果在授予期間發生嚴重感染、伺機性感染或敗血症，應暫停給藥。在用藥期間若發生新的感染，應該立刻給予針對免疫受損病人的快速且完整之診斷檢查，並開始給予適當的抗菌治療及密切的觀察。

**間質性肺炎**
**肺功能受損可能會增加感染的風險。有關間質性肺炎 (包括肺炎和肺纖維化) 的上市後報告中，其中部分案件後果為死亡。**
**結核病**
在開始Actemra®治療前，應先評估病人的結核病風險，並檢測潛伏性結核菌感染。對於過去有潛伏性結核病或活動性結核病史的病人，且無法確認其曾經接受完整的抗結核治療；或是病人雖是潛伏性結核病篩檢陰性，但具有結核病感染風險者，均應考慮在開始Actemra®治療前給予結核病治療。建議諮詢結核病專家以決定是否應給予病人抗結核治療。即使是開始治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的病人，在用藥期間均應密切觀察是否出現結核病症狀。建議在開始Actemra®治療前應為病人篩檢潛伏性結核病感染。在全球臨床試驗階段所發現的結核菌感染發生率為 0.1%。經發現有潛伏性結核病病人在開始Actemra®治療前均應該接受抗結核菌的標準治療。結核菌感染相關之用藥規範，請參見本品風險管理計畫。

**病毒再活化**
在使用免疫抑制性生物製劑治療時曾出現病毒再活化的案例；在 Actemra®臨床試驗中曾有帶狀皰疹惡化的報告。在這些試驗中，並未出現 B 型肝炎再活化的報告；然而，篩檢為肝炎陽性反應者均被排除。B 型肝炎帶原者或曾有肝炎病毒感染之病史 (B 型肝炎病毒表面抗原呈陰性、B 型肝炎病毒核心抗體或表面抗體呈陽性) 者接受抗風濕生物製劑治療，曾出現過 B 型肝炎病毒再活化的報告。在授予 Actemra®治療前應先給予病人篩檢 B 型肝炎與 C 型肝炎感染情形。如為慢性 B 型肝炎或慢性 C 型肝炎活性期病人，不應授予 Actemra®治療。如為經肝炎專家確診屬於無症狀之帶原者，可授予 Actemra®治療但需納入本藥品的肝炎病人用藥安全性登錄系統審慎評估並定期觀察是否有肝炎病毒活化的情形

(包含肝臟功能檢測值及肝炎病毒標記)。
在臨床試驗中，Actemra®治療的病人曾有出現胃腸道穿孔的報告，主要是以憩室炎併發症出現。Actemra®使用在患有腸道穿孔風險的病人應特別注意。病人若有新出現的下腹部症狀，應立即予以快速評估以確認是否可能是胃腸道穿孔【請參見不良反應 (6.1)】。

**5.2 胃腸道穿孔：**
在臨床試驗中，Actemra®治療的病人曾有出現胃腸道穿孔的報告，主要是以憩室炎併發症出現。Actemra®使用在患有腸道穿孔風險的病人應特別注意。病人若有新出現的下腹部症狀，應立即予以快速評估以確認是否可能是胃腸道穿孔【請參見不良反應 (6.1)】。

**5.3 實驗室檢驗數值：**
**類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎**
**嗜中性白血球減少症**

接受Actemra®治療與嗜中性白血球低下的發生率升高有關。在長期延伸試驗及上市後臨床經驗中，因治療相關的嗜中性白血球低下症進一步導致感染的發生頻率為“不常見”。

一若病人在開始接受Actemra®治療前之嗜中性白血球計數低下 (即絕對嗜中性白血球計數 (ANC) <2,000/mm<sup>3</sup>)，則不建議開始Actemra®治療。如果治療期間絕對嗜中性白血球計數降到 500/mm<sup>3</sup> 以下，則建議停止治療。

一應於開始治療 4-8 週後監測一次嗜中性白血球數值，之後並應每 3 個月監測一次【請參見臨床藥理學 (12.2)】，並依照【劑量與給藥方法 (2.5)】之建議按嗜中性白血球計數予以調整劑量。

**血小板減少症**

接受Actemra®治療與血小板計數下降有關。在臨床試驗中，與治療相關的血小板低下並未發生相關的嚴重出血事件【請參見不良反應 (6.1)】。

一若病人在開始接受Actemra®治療前之血小板計數低下 (即血小板 <100,000/mm<sup>3</sup>)，則不建議開始Actemra®治療。如果治療期間血小板降到 50,000/mm<sup>3</sup> 以下，則建議停止治療。

一應於開始治療 4-8 週後監測一次血小板數值，之後並應每 3 個月監測一次，並依照【劑量與給藥方法 (2.5)】之建議按血小板計數予以調整劑量。

**肝臟酵素上升**

接受Actemra®治療與肝臟轉胺酶 (transaminase) 升高的發生率增加有關。在臨床試驗中，並不會進一步造成永久或短期閉關的肝臟損傷【請參見不良反應 (6.1)】。如與具有肝臟毒性之藥物 (如 methotrexate) 併用，肝臟酵素上升的通報頻率及嚴重度會增加。

曾有一個案例報告為病人接受靜脈點滴注射Actemra® 8mg/kg 單獨給藥，並未出現轉胺酶上升，但當開始併用 MTX 時，即出現 AST 升高大於正常值上限 (ULN)10 倍，且 ALT 升高大於正常值上限 (ULN) 16 倍。當藥物暫停時，肝臟酵素則恢復正常，但當以較低劑量恢復兩種藥物的合併使用時，肝臟酵素再度升高。最後當兩種藥物都停藥後，肝臟酵素即恢復正常。

一對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 1.5 倍的病人，不建議開始使用 Actemra® 治療。治療期間出現 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 5 倍的病人建議停藥。

一應該每 4~8 週監測一次 ALT 及 AST 數值。臨床上海其他肝功能指數如膽紅素等檢驗數值亦應予適當考慮。依據肝臟酵素予以調整劑量之方式【請參見劑量與給藥方法 (2.5)】。

**血脂異常**

接受Actemra®治療與血脂指數上升有關，包括總膽固醇、三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL) 及/或高密度脂蛋白膽固醇 (HDL)【請參見不良反應 (6.1)】。

一在開始給予Actemra®治療 4-8 週後，應該開始監測血脂指數，然後每隔 24 週監測一次。

一病人應依照臨床治療準則 (如美國 NCEP) 控制高血脂情形。

**5.4 免疫抑制：**
接受Actemra®治療對惡性腫瘤的影響尚屬未知，但在臨床試驗期間曾發生過惡性腫瘤【請參見不良反應 (6.1)】。Actemra®是一種免疫抑制劑，接受免疫抑制劑的治療可能會增加惡性腫瘤的風險。

**5.5 過敏反應，包括嚴重過敏反應 (anaphylaxis)：**
過敏反應，包括嚴重過敏反應，曾被報告與接受Actemra®相關【請參見不良反應 (6)】，並曾在靜脈輸注Actemra®後，因發生嚴重過敏事件而死亡的報告。在為期六個月的皮下注射Actemra®的類風濕性關節炎對照試驗中，因嚴重過敏反應或其它過敏反應而需停止治療的通報率為 0.7% (1068 位病人有 8 例)，在所有接受皮下注射Actemra®治療的病人中則為 0.7% (1465 位病人有 10 例)。須停止治療的反應包括泛發性紅斑、皮疹及蕁麻疹。注射部位的反應則被另外分列【請參見不良反應 (6)】。

在上市後使用經驗中，使用各種劑量靜脈注射之Actemra® (併用或未併用其他治療藥物) 治療的病人都曾有發生過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡的報告。在接受預治療物治療的病人中也曾有發生過敏事件的報告。在先前曾發生與未曾發生過敏反應的病人中，都曾有發生過敏反應包括嚴重過敏事件的報告，且最早在第一次輸注Actemra®時便會發生【請參見不良反應 (6)】。對於接受皮下注射Actemra®治療的病人，應告知如果發生任何過敏反應的症狀，應立即就醫。如果發生嚴重過敏反應或其它過敏反應，應立即停止Actemra®注射，並永久停止Actemra®治療。曾對Actemra®發生過敏反應者，不能給予Actemra®治療【請參見禁忌症 (4) 與不良反應 (6)】。

**5.6 去髓鞘症狀 (Demyelinating Disorder)：**
接受Actemra®治療對去髓鞘症狀的影響尚屬未知，但在類風濕性關節炎臨床試驗期間曾罕見發生過多發性硬化症以及慢性發炎性去髓鞘神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)。應注意病人是否出現去髓鞘症狀。在開立處方給會有去髓鞘病變相關病史，或近期內管經發作過的病人，應特別注意。

試驗期間曾罕見發生過多發性硬化症以及慢性發炎性去髓鞘神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)。應注意病人是否出現去髓鞘症狀。在開立處方給會有去髓鞘病變相關病史，或近期內管經發作過的病人，應特別注意。

**5.7 活動性肝臟疾病及肝功能受損病人：**
對活動性肝臟疾病及肝功能受損病人，不建議給予Actemra®治療【請參見不良反應 (6.1)】。
**特殊族群用藥 (8.6)。**

**5.8 疫苗接種：**
活性疫苗不可與Actemra®同時授予，因為臨床安全性尚未確立。並沒有研究資料顯示在接受Actemra®治療期間施打活性疫苗是否會造成二度傳染。也並沒有資料說明在接受Actemra®治療期間疫苗是否會失效。由於抑制了 IL-6 的路徑可能會干擾對新抗原的正常免疫反應，因此，建議所有病人，尤其是兒童或老年病人與全身性幼年型原發性關節炎 (SJIA) 病人，如果可能的話，在接受Actemra®治療之前應該先接種所有現行免疫接種指引所建議的疫苗。接種活性疫苗與開始使用Actemra®治療之間的間隔應符合現行疫苗接種指引中關於使用免疫抑制劑的規範。

**6 不良反應**
下列嚴重不良反應在本仿單的其他段落有詳細的說明：

- 嚴重感染【請參見警語與注意事項 (5.1)】
- 胃腸道穿孔【請參見警語與注意事項 (5.2)】
- 實驗室檢驗數值【請參見警語與注意事項 (5.3)】
- 免疫抑制【請參見警語與注意事項 (5.4)】
- 過敏反應，包括嚴重過敏反應【請參見警語與注意事項 (5.5)】
- 去髓鞘症狀【請參見警語與注意事項 (5.6)】
- 活動性肝臟疾病及肝功能受損【請參見警語與注意事項 (5.7)】

由於不同藥品的臨床試驗是在不同的情況下執行的，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率並不能與另一種藥物的臨床試驗結果直接比較，也不一定能夠預測在較多病人實際接受臨床治療時的不良反應發生率。

**6.1 皮下授予Actemra® (Actemra®-SC) 治療類風濕性關節炎的臨床試驗經驗**

以下所列之皮下注射 Actemra® 用在治療類風濕性關節炎的資料係來自 2 項雙盲、對照性多中心研究。研究 SC-I 是一項不劣性研究，旨在針對 1262 位成人類風濕性關節炎病人比較每週皮下注射 (SC) 一次 tocilizumab 162 mg 與每 4 週靜脈輸注 (IV) 一次 tocilizumab 8 mg/kg 的療效與安全性。研究 SC-II 是一項安慰劑對照性優越性研究，旨在針對 656 位病人評估每兩週皮下注射 (SC) 一次 tocilizumab 162 mg 或安慰劑的安全性與療效。這兩項研究中的所有病人都接受背景藥物非生物製劑類 DMARDs 的治療。所觀察到的皮下注射 Actemra® 的安全性和靜脈輸注 Actemra® 的已知安全性概況相符合，唯一的例外是注射部位反應，在皮下注射 (SC) Actemra® 組中，注射部位反應的發生率要高於皮下注射安慰劑組 (靜脈輸注組)。

**注射部位反應**

在為期 6 個月的對照研究期間，研究 SC-I 的每週皮下注射 (SC) Actemra® 組與安慰劑組 (靜脈輸注組) 中的注射部位反應發生率分別為 10.1% (64/631) 與 2.4% (15/631)。在研究 SC-II 中，每兩週皮下注射 (SC) Actemra® 組與安慰劑組中的注射部位反應發生率分別為 7.1% (31/437) 與 4.1% (9/218)。這些注射部位反應 (包括紅斑、瘙癢、疼痛及水腫) 皆為輕至中度的反應。大部份的反應都會自然消退，不須施以任何治療，並且都不須停藥。

**免疫誘導反應性**

在研究 SC-I 的 6 個月對照研究期間，有 0.8% (5/625) 的皮下注射 (SC) Actemra® 組病人與 0.8% (5/627) 的靜脈輸注 (IV) 組病人出現抗 tocilizumab 抗體，這些病人都都出現中和性抗體。在 SC-II 中，有 1.6% (7/434) 的皮下注射 (SC) Actemra® 組病人與 1.4% (3/217) 的安慰劑組病人出現抗 tocilizumab 抗體；其中有 1.4% (6/434) 的皮下注射 (SC) Actemra® 組病人與 0.5% (1/217) 的安慰劑組病人也出現中和性抗體。

在所有治療組中，共有 1454 (99%) 位接受皮下注射 (SC) Actemra® 治療的病人進行 tocilizumab 抗體檢測，結果有 13 位 (0.9%) 病人出現抗 tocilizumab 抗體，其中有 12 位 (0.8%) 病人也出現中和性抗體。該比例與靜脈注射經驗相當。在出現抗體與發生不良事件或臨床治療反應降低之間，並未發現任何關聯性。

**實驗室檢驗異常**

**嗜中性白血球減少症**

在 6 個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，每週皮下注射一次 Actemra® 治療的病人都有發生過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡的報告。在接受預治療物治療的病人中也曾有發生過敏事件的報告。在先前曾發生與未曾發生過敏反應的病人中，都曾有發生過敏反應包括嚴重過敏事件的報告，且最早在第一次輸注 Actemra® 時便會發生【請參見不良反應 (6)】。對於接受皮下注射 Actemra® 治療的病人，應告知如果發生任何過敏反應的症狀，應立即就醫。如果發生嚴重過敏反應或其它過敏反應，應立即停止 Actemra® 注射，並永久停止 Actemra® 治療。曾對 Actemra® 發生過敏反應者，不能給予 Actemra® 治療【請參見禁忌症 (4) 與不良反應 (6)】。

**血小板減少症**

在 Actemra® 的 6 個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，並無任何病人發生血小板計數下降至等於或低於 50,000/mm<sup>3</sup> 的現象。

**肝臟酵素上升**

在 6 個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，每週皮下注射一次 Actemra® 的病人，發生 ALT 或 AST 升高達 3 倍 ULN (含) 以上的現象分別為 6.5% 及

1.4%。每兩週皮下注射一次 Actemra® 的病人，發生 ALT 或 AST 升高達 3 倍 ULN (含) 以上的現象分別為 3.4% 及 0.7%。

**血脂參數上升**

在皮下注射 (SC) Actemra® 的 6 個月臨床試驗的常規實驗室監測期間，有 19% 每週注射一次的病人、19.6% 每兩週注射一次的病人、以及 10.2% 注射安慰劑的病人發生總膽固醇持續升高至超過 6.2mmol/l (240mg/dL) 的現象，且每週皮下注射 (SC) 一次 Actemra®、每兩週皮下注射 (SC) 一次 Actemra® 及注射安慰劑的病人分別有 9%、10.4% 及 5.1% 發生 LDL 持續升高至 4.1 mmol/l (160 mg/dL) 的現象。

**6.2 皮下授予Actemra® (Actemra®-SC) 治療巨細胞動脈炎病人的臨床試驗經驗**

一項收錄 251 位 GCA 病人的第 III 期研究 (WA28119) 曾針對皮下注射用 Actemra® (tocilizumab) 的安全性進行評估。在這項研究的 12 個月雙盲安慰劑對照階段中，Actemra® GCA 組所有曝藥族群中的總病人年期為 138.5 病人年。在 Actemra® 治療組中所觀察到的整體安全概況和 Actemra® 的已知安全性概況大致相同。整體而言，GCA 病人中的感染發生率要高於 RA 病人。在 Actemra® 每週一次治療組中，感染/嚴重感染事件的發生率為每 100 病人年 200.2/9.7 例，在 Actemra® 每兩週一次治療組中為每 100 病人年 160.2/4.4 例，相較之下，在安慰劑+26 週 prednisolone 逐步減量治療組中為每 100 病人年 156.0/4.2 例，在安慰劑+52 週逐步減量組中為每 100 病人年 210.2/12.5 例。

**6.3 上市後使用經驗**

在 Actemra® 靜脈點滴注射劑獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此並無法確實估算其發生頻率，或是確定其與使用藥物的因果關係。

- 致命的嚴重過敏反應【請參見警語與注意事項 (5.5)】
- 史蒂芬強生症候群 Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

- 腸痙攣**

**7 藥物交互作用**

**7.1 用以治療成人適應症的併用藥物**
在類風濕性關節炎病人的族群藥物動力學分析中，並未發現 tocilizumab 的清除率受到 methotrexate (MTX)、非類固醇消炎藥物或皮質類固醇藥物影響。使用單劑靜脈輸注 Actemra® 10 mg/kg 合併每週一次的 MTX 10-25 mg，對於 MTX 的藥物暴露量不會造成具臨床顯著性的影響。Actemra® 與生物性疾病修飾抗風濕藥物 (如 TNF 拮抗劑等) 併用的結果仍待研究【請參見劑量與給藥方法 (2.1)】。在 GCA 病人中，並未發現併用的皮質類固醇藥物會對 tocilizumab 的暴露量造成任何影響。

**7.2 與 CYP P450 受質之交互作用**

肝臟內的 Cytochrome P450 活性會受到感染及發炎性刺激 (例如 IL-6 等細胞激素) 影響而活性下降。在類風濕性關節炎病人，Tocilizumab 可藉由抑制 IL-6 的訊號傳遞，回復 CYP450 的活性，進而增加了 CYP450 受質藥物代謝。體外試驗顯示 tocilizumab 可能會影響多種 CYP 酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及 CYP3A4) 表現，但對於 CYP2C8 或運輸蛋白的影響仍未可知。在 Omeprazole (由 CYP2C19 及 CYP3A4 代謝) 及 simvastatin (由 CYP3A4 代謝) 的體內試驗中，在給予單劑 Actemra® 一週後藥物暴露量分別降低 28% 及 57%。Tocilizumab 的使用對於那些經 CYP450 代謝且治療指數狹窄的藥物可能有臨床顯著的影響，因此此類藥物的劑量需隨病人調整。使用以上類型藥物的病人於開始或中斷 Actemra® 療程時，應對藥物療效 (例如 warfarin) 或藥物濃度 (例如 cyclosporine 或 theophylline) 進行監測，並於必要時對各別藥物劑量進行調整。醫師開立處方時，應注意 Actemra® 與 CYP3A4 受質藥物 (口服避孕藥、lovastatin 或 atorvastatin 等) 併用可能會引起藥效降低的非預期影響；即使用停止用藥，tocilizumab 對於 CYP450 的酵素活性影響仍可持續數週【請參見臨床藥理學 (12.3)】。

**7.3 活性疫苗**

正在使用 Actemra® 治療者不得接受活性疫苗【請參見警語與注意事項 (5.8)】。

**8 特殊族群用藥**

**8.1 懷孕**

**風險總結**

目前關於 Actemra® 用於孕婦的有限資料尚不足以確認是否有會引發重大出生缺陷及流產的藥物相關風險。單株抗體，如 tocilizumab，在第三孕期會透過主動運輸通過胎盤，並可能會影響出生前暴露於藥物的嬰兒的免疫反應【請參見臨床考量】。在動物生殖研究中，於馬來發在器官生成過程中靜脈注射授予 tocilizumab，會導致流產/胎胎—胎兒的死亡，其劑量相當於人類最高建議劑量 (每 2 至 4 週靜脈注射 8mg/kg) 的 1.25 倍 (含) 以上。動物試驗文獻指出，IL-6 傳訊作用受到抑制可能會干擾子宮頸的成熟與擴張，以及子宮平滑肌的收縮活性，因此可能導致分娩延遲【參見試驗資料】。根據動物試驗的資料，可能有使胎兒受到影響的風險。

目前並不知確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。所有的孕婦都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2 至 4% 與 15 至 20%。

**臨床考量**

**胎兒/新生兒不良反應**

在懷孕過程中，單株抗體通過胎盤的量會不斷增加，並會在第三孕期達到最大值。對出生前曾暴露於 Actemra® 的嬰兒，授予活性疫苗或活性減毒疫苗之前應先考慮其風險及效益【請參見警語與注意事項 (5.8)】。

**試驗資料**

**動物實驗數據**

在一項馬來發的胚胎—胎兒發育毒理研究中，於孕期 (gestation day, GD) 第 20-50 天的器官生成期間每天對孕猴靜脈注射 2、10 或 50 mg/kg 的 tocilizumab。各劑量組皆未出現畸形/形態異常現象，但在母體靜脈注射 10 及 50 mg/kg (相當於靜脈注射人類最高建議劑量的 1.25 倍 (含) 以上) 的劑量下，其流產/胎胎—胎兒死亡的機率較高。以 tocilizumab 的鼠類類似物對小鼠進行之研究中，自著床後 (GD 6) 至生產後 21 天 (斷奶) 期間每 3 天對母鼠以靜脈注射施予 50mg/kg 劑量，結果顯示幼鼠於產前、後的發展並未出現負面影響。幼鼠的發展、行為、學習能力、免疫功能及生殖能力皆未出現功能性障礙。分娩時，子宮頸及子宮平滑肌中的 IL-6 會明顯升高。文獻指出，IL-6 傳訊作用受到抑制可能會干擾子宮頸的成熟與擴張，以及子宮平滑肌的收縮活性，因此可能導致分娩延遲。在缺乏 IL-6 的鼠 (Il6<sup>-/-</sup> 基因剔除小鼠) 中，分娩的時間有較野生型 (Il6<sup>+/+</sup>) 小鼠延遲的現象。對 Il6<sup>-/-</sup> 基因剔除小鼠授予基因重組 IL-6 可使生產時間恢復正常。

**8.2 授乳**

**風險總結**

目前並無任何關於 tocilizumab 是否會出現於人類乳汁、本藥對餵哺母乳之嬰兒的影響、或本藥對乳汁生成作用之影響等方面的資料。母體的免疫球蛋白 G (IgG) 會出現於人類的乳汁中。如果 tocilizumab 會轉移進入人的乳汁，目前仍不知確知 tocilizumab 在嬰兒胃腸道中的局部暴露及可能有限的全身暴露會造成何種影響。由於缺乏授乳期間的臨床資料，目前並無法確定在授乳期間使用 Actemra® 對嬰兒所帶來的風險；因此，應將餵哺母乳對發育與健康的好處和母親對 Actemra® 的臨床需求，以及 tocilizumab 或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的可能不良影響放在一起考慮。

**8.4 孩童用藥**

目前尚未建立對患有 SJIA 或 PJI 以外之其它疾病的孩童使用靜脈注射 Actemra® 的安全性及療效報告。目前尚未對 2 歲以下的兒童進行過相關的研。目前尚未對兒童病人進行過皮下注射 (SC) 給藥的研究。曾以 tocilizumab 的鼠源類似物對鼠進行測試，結果並未產生任何毒性作用。尤其是在骨骼生長、免疫功能及性成熟方面皆未發現任何損害。

**8.5 老人用藥**

在研究 SC-I 與 SC-II 中共有 1069 位病人接受皮下注射 Actemra® 的治療，有 295 位病人達 65 歲 (含) 以上，其中 75 歲 (含) 以上的病人共有 41 位。65 歲 (含) 以上病人接受 Actemra® 治療後發生嚴重感染的發生率較未滿 65 歲者高。由於老年族群較可能受到感染，因此為老年病人開立本藥時應特別注意風險。

**8.6 肝功能不全**
目前尚未建立肝功能不全者 (含血清學檢驗呈 B 肝及 C 肝陽性者) 使用 Actemra® 的安全性及療效報告【請參見警語與注意事項 (5.7)】。

**8.7 腎功能不全**

不需為程度或中度腎功能不全者調整劑量。目前尚未針對重度腎功能不全者使用 Actemra® 之療效與安全性進行相關研究【請參見臨床藥理學 (12.3)】。

**9 藥物濫用及依賴性**

目前尚未進行 Actemra® 藥物依賴性研究，但目前無證據顯示 Actemra® 會產生藥物依賴性。

**10 用藥過量**

目前 Actemra® 用藥過量的相關記錄仍相當有限。一件意外用藥過量的案例為一位多發性骨腫病人接受 40 mg/kg 的靜脈注射 Actemra® 劑量，但未發現不良藥物反應。健康志願受試者接受最高達 28mg/kg 的劑量後並未出現嚴重不良藥物反應，但 5 位接受 28mg/kg 劑量的病人皆出現劑量限制性之嗜中性白血球低下症。若用藥過量時建議對病人進行不良反應症狀監控。發生不良反應的病人應為症狀接受適當治療。

**11 藥品簡介**

Tocilizumab 是一種人類化重組人類類白素-6 (IL-6) 受體之單株抗體，屬免疫球蛋白 G1κ 亞型，帶有典型的 H<sub>2</sub>L<sub>2</sub> 多肽結構。每一鏈鏈及重鏈皆由 214 及 448 個胺基酸分子組成。四個多肽鏈的分子內及分子間連結及二硫鍵組成，主要成分的分子重約為 148kDa。此抗體係於哺乳類動物 (中國倉鼠卵巢) 細胞中製造而得。

**皮下注射**

Actemra® (tocilizumab) 皮下注射劑為無菌、澄清、無色至微黃色、不含防腐劑、pH 值約 6.0 的溶液供皮下注射使用。Actemra® 皮下注射劑為接有安全針具、可立即使用的單次用型預充針筒 (PFS) 或預充針筒附注射筆的包裝。每支預充針筒或預充針筒附注射筆含 0.9mL (162mg) 的 Actemra®。

賦形劑： polysorbate 80、L-arginine、L-arginine hydrochloride、L-methionine、L-histidine、L-histidine hydrochloride hydrate、water for injection。

**12 臨床藥理學**

**12.1 作用機轉**

Tocilizumab 可與可溶性及嵌附於膜上的兩種 IL-6 接受體 (sIL-6R 及 mIL-6R) 進行結合，並顯示可抑制 IL-6 藉由這些受體所調劑的訊號傳遞。IL-6 為一種多效促炎細胞激素，由 T 細胞、B 細胞、淋巴球、單核球及纖維母細胞釋出。IL-6 已證實與 T 細胞活化、促進免疫球蛋白分泌、啟動急性期的肝臟蛋白質合成，以及刺激造血前驅細胞增生與分化等多種生理反應有關。在類風濕性關節炎等發炎反應中，局部滑囊及表皮細胞所分泌的 IL-6 將引發局部關節進一步釋出 IL-6。

**12.2 藥效學**

臨床試驗中使用 Actemra® 4mg/kg 或 8mg/kg 的靜脈注射 (IV) 劑量或每週或每兩週皮下注射 162 毫克的劑量治療類風濕性關節炎病人，最快在第二週即可發現 C 反應蛋白 (CRP) 降至正常範圍，並發現藥效學反應因子變化 (例如類風濕因子、紅血球沉降速率 (ESR)、血清類澱粉 A 降低，以及血紅素上升)；其中使用 8mg/kg 者有較明顯改善。對 GCA 病人、PJI 病人與 SJIA 病人授予 Actemra® 之後亦可觀察到藥效學方面的變化 (CRP、ESR 降低及血紅素上升)。目前並不知確知這些藥效學發現和臨床療效之間的關聯性。健康受試者接受靜脈注射 2 至 28 mg/kg 及皮下注射 81 至 162 mg 的 Actemra® 之後，絕對嗜中性白血球計數於給藥後 3 至 5 天後降至曲線之最低點，嗜中性白血球回升的情形與劑量呈正相關。類風濕性關節炎病人與 GCA 病人授予 Actemra® 後嗜中性白血球絕對數量的變化狀況亦同【請參見警語與注意事項 (5.3)】。

**12.3 藥物動力學**

**類風濕性關節炎—皮下授予**

Tocilizumab 的藥物動力學概況係透過一項族群藥物動力學分析獲得確立，這項分析所採用的數據庫共涵蓋 1759 位連續 24 週接受每週皮下注射 162mg、每兩週皮下注射 162mg，以及每 4 週靜脈注射 8mg/kg 之