

正本

## 台灣中外製藥股份有限公司 函

地址：臺北市松山區敦化北路 260 號 3 樓

聯絡方式：02-2715-2000 #177

聯絡人：溫依珊

受文者：社團法人臺灣臨床藥學會

發文日期：中華民國 108 年 03 月 05 日

發文字號：中外(供)字第 108277 號

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：安挺樂<sup>®</sup>皮下注射劑 162 毫克中文仿單第 4 版

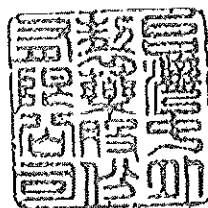
衛授食字第 1066051309 號核准函

主旨：台灣中外製藥股份有限公司之產品「安挺樂<sup>®</sup>皮下注射劑 162 毫克(Actemra<sup>®</sup> 162mg for SC Injection) (衛部菌疫輸字第 000977 號)」之適應症、用法用量及仿單變更乙案，敬請協助轉知各使用之醫療單位。

說明：

- 一、本公司「安挺樂<sup>®</sup>皮下注射劑 162 毫克(Actemra<sup>®</sup> 162mg for SC Injection)」承蒙貴單位採用，特此感謝。因應衛福部核准適應症、用法用量及仿單變更，更新內容詳載如附件所示。
- 二、自本月份起將提供第四版仿單之包裝(批號 18I011E)，變更核備前製造或輸入之產品，無須回收，特此說明。
- 三、敬請貴單位協助轉知本產品之變更事宜，本公司感謝貴單位持續以來對於本公司的愛護與對產品的支持，未來也將持續提供優良及高品質的產品以造福更多病患。

董事長 齊藤 好正





正本

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號  
傳 真：(02)2787-7499  
聯絡人及電話：林小姐(02)2787-8000#7420  
電子郵件信箱：

105

台北市松山區敦化北路260號3樓

受文者：台灣中外製藥股份有限公司

發文日期：中華民國107年5月30日

發文字號：衛授食字第1066051309號

類別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本及風險管理計畫書各1份、藥品許可證1張

主旨：貴公司申請輸入藥品衛部菌疫輸字第000977號「安挺樂皮下注射劑162毫克」適應症、用法用量及仿單變更一案（案號：1066051309），本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司106年9月15日中外開發字第170915003號藥品變更登記申請書、107年2月05日中外開發字第180205003號函及107年5月21日中外開發字第180518001號函。

二、申請變更項目：

(一)適應症：

1、類風濕性關節炎：Actemra合併methotrexate(MTX)可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之DMARD藥物治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的患者。在這些患者中，若病患對MTX無法耐受或不適合繼續投與MTX，可給予Actemra單獨治療。

2、巨細胞動脈炎：Actemra適用於治療成人巨細胞動脈炎(GCA)。

(二)用法用量、仿單、外盒及標籤變更：詳如核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中

文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、請依本部同意之風險管理計畫（版次/版本日期：Version: 3.0 / Jan. 31, 2018）確實執行，並根據風險管理計畫內所訂時程，定時提供報告。

五、為促進醫療院所及病人用藥安全之瞭解，依據藥物資料公開辦法，請貴公司詳實檢視其營業秘密資料，並於文到二個月內檢送擬公開之風險管理計畫版本（紙本及電子檔各一份）、風險管理計畫書核准公文影本至部備查。

六、對上述內容如有疑義，請與承辦人高挺凱聯絡，電話：(02)81706000#516，Email：tkkao785@cde.org.tw。

正本：台灣中外製藥股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



## 安挺樂®皮下注射劑 162 毫克 Actemra® 162mg for SC Injection

衛部醫藥檢字第 000977 號  
本藥限由醫師使用

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

### 警語：嚴重感染的風險性

接受 Actemra® 治療的患者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(6.1)。大部分發生感染的患者都同時併用免疫抑制劑(如: methotrexate 或皮質類固醇)。

如果發生了嚴重感染，請暫停 Actemra® 治療直到感染情況得到控制。

曾通報的感染包含：

- 活動性結核病(可能在肺部或肺外疾病表現)，病患於 Actemra® 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® 前，應先進行潛伏性結核病的治療。
  - 侵入性黴菌感染，如：念珠菌病(candidiasis)、曲霉病(aspergillosis)、肺囊菌病(pneumocystis)。有侵入性黴菌感染的患者，可能以瀰漫性的形式表現，而非集中在局部的疾病型態。
  - 伺機性感染之致病原造成的細菌、病毒和其他感染。
- 對有慢性或復發性感染的患者開始治療前，應謹慎評估 Actemra® 治療的風險效益。在 Actemra® 治療期間及治療後，應密切監測患者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患者可能發生結核菌感染。請參見警語與注意事項(5.1)。
- 開始用藥前應進行潛伏性結核病篩檢，並諮詢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® 前應先接受抗結核病藥物治療。
  - 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。
  - 結核菌感染相關之用藥規範，請參見本品風險管理計畫。

### 1 適應症：

#### 1.1 類風濕性關節炎(RA)

Actemra® 合併甲氨蝶呤(MTX)可用於治療成人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之 DMARD 藥物治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的患者。在這些患者中，若病患對 MTX 無法對受或受不適者繼續投與 MTX，可給予 Actemra® 單獨治療。

Page 1 of 21

### 1.2 巨細胞動脈炎(GCA)

Actemra® 適用於治療成人巨細胞動脈炎(GCA)。

### 2 劑量與給藥方法：

#### 2.1 類風濕性關節炎

Actemra® 可單獨給藥，或與 methotrexate 合併使用。

本 Actemra® 皮下注射劑只可皮下注射給藥。

#### ● 成人的建議劑量：

體重少於 100 公斤患者	皮下注射 162 毫克每週一次，視臨床反應可增加至每週一次。
體重等於或大於 100 公斤患者	皮下注射 162 毫克每週一次。

- 對由靜脈注射治療轉為皮下注射治療的患者，應於下一個預定的靜脈注射治療時間投予第一劑皮下注射劑量。
- 若病患出現與劑量相關的實驗室檢驗結果變化，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球下降或血小板計數下降等，應暫停給藥或將皮下注射的頻率由每週一次降低至每週兩次。請參見劑量與給藥方法(2.5)、警語與注意事項(5.3)、不良反應(6.1)以及「劑量與給藥方法」、「警語與注意事項」以及「不良反應」。

#### 2.2 巨細胞動脈炎

Actemra® 用於治療成人 GCA 患者時的建議劑量為 162 毫克每週皮下注射一次，合併逐步減量的糖皮質激素。

依據臨床考量，或可處方 162 毫克每週皮下注射一次的劑量，合併逐步減量的糖皮質激素。

停用糖皮質激素之後，可單獨使用 Actemra® 治療。

- 如果出現與劑量相關的實驗室檢驗結果異常，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球下降或血小板計數下降，可能須暫停給藥。請參見劑量與給藥方法(2.5)。
- 靜脈注射的給藥方式尚未核准用於 GCA。

#### 2.3 給藥方式之一般考量

- 目前並沒有 Actemra® 與其他生物製劑類 DMARDs，如 TNF 拮抗劑、IL-1R 拮抗劑、抗 CD20 單株抗體，或選擇性共同刺激劑(selective co-stimulation modulators)等藥物合併使用的臨床資料，也應避免併用給藥，因為可能會加重免疫抑制的程度，並增加感染的風險。禁止 Actemra® 與其他生物製劑類 DMARDs 一起使用。
- 病患之絕對嗜中性白血球計數(ANC)低於 2,000/mm<sup>3</sup>、血小板計數低於 100,000/mm<sup>3</sup>，或 ALT 或 AST 大於正常值上限(ULN) 1.5 倍者，不建議開始投予 Actemra®。

#### 2.4 皮下注射治療的準備工作與給藥指示

Actemra® 皮下注射劑僅適用於治療成人適應症，且不適用於治療患有類風濕性關節炎但不使用於治療 PJIA 或 SJIA 的兒童患者。Actemra® 皮下注射劑不可用於靜脈注射上。

- 應確定病人適合在家進行皮下注射(SC)，並指示病人，如果出現任何過敏反應的症狀，應在

Page 2 of 21

施打下一劑之前告知健康照護專業人員。病人如果出現嚴重過敏反應的症狀，應立即就醫診治。Actemra® 皮下注射劑應在醫師或健康照護人員的指導下使用。只要醫師/健康照護人員認為適合，在經過適當的皮下注射技巧訓練之後，患者便可自行注射 Actemra® 皮下注射劑，或由患者的照顧者來幫患者注射 Actemra®。應指示患者或患者的照顧者遵循用藥須知(Instruction for use, IFU)中的詳細用藥說明。

- 注射用藥品在施打之前應先目視檢查是否有微粒異物及變色的現象。如果 Actemra® 預充針筒(Prefilled Syringe, PFS)或預充針筒附注射筆(Autoinjector, AI)中的注射劑有微粒異物、混濁或變色的現象，切勿使用。安挺樂® 皮下注射劑應為無色至淡黃色的澄清溶液。如果預充針筒或預充針筒附注射筆的任何部份有破損的現象，切勿使用。
- 應囑咐使用 Actemra® 皮下注射劑的患者依照用藥須知(IFU)中的指示將針筒中的全部藥物(0.9 毫升，含有 162 毫克 Actemra®)注入皮下。
- 每次注射都應輪換不同的注射部位，且不可注射於疤痕、疤痕、或是皮膚有膿瘍、瘀傷、發紅、變硬或破損等現象的區域。

#### 2.5 因嚴重感染或實驗室數值異常所需的劑量調整

如果發生嚴重感染，需暫停 Actemra® 治療直到感染情況得到控制。

#### 類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎

肝臟酵素異常(請參見(參)警語與注意事項(5.3))	
檢驗數值	因應方式
肝臟酵素 > 1-3 倍正常值上限(ULN)	調整併用之 MTX 劑量 若病患肝臟酵素持續落於此範圍， <ul style="list-style-type: none"><li>● 對接受皮下注射 Actemra® 治療的患者，應將注射頻率降低至每週一次，或暫停給藥，直到 ALT 或 AST 恢復正常。重新開始使用 Actemra® 治療時應每週注射一次，然後視臨床狀況將注射頻率提高至每週一次。</li></ul>
肝臟酵素 > 3-5 倍正常值上限(ULN) (須重複檢驗確認)	暫停 Actemra® 用藥直到肝臟酵素降低至小於正常值上限 3 倍，然後依照上述肝臟酵素 > 1-3 倍正常值上限(ULN)之方式給藥 如持續出現肝臟酵素數值高於正常值上限 3 倍，停止使用 Actemra®
肝臟酵素 > 5 倍正常值上限(ULN)	停止給予 Actemra®

嗜中性白血球數量低下(參)參見警語與注意事項(5.3))	
檢驗數值 (cells/mm <sup>3</sup> )	因應方式
ANC > 1,000	維持劑量
ANC 500 - 1,000/500	暫停 Actemra® 用藥

Page 3 of 21

ANC < 1,000	當 ANC 數值升至 > 1,000 cells/mm <sup>3</sup> ， <ul style="list-style-type: none"><li>● 對接受皮下注射 Actemra® 治療的患者，重新開始使用 Actemra® 治療時應每週注射一次，然後視臨床狀況將注射頻率提高至每週一次。</li></ul>
ANC < 500	停止給予 Actemra®

血小板計數低下(請參見(參)警語與注意事項(5.3))	
檢驗數值 (cells/mm <sup>3</sup> )	因應方式
50,000-100,000	暫停 Actemra® 用藥 當血小板數值升至 > 100,000 cells/mm <sup>3</sup> ， <ul style="list-style-type: none"><li>● 對接受皮下注射 Actemra® 治療的患者，重新開始使用 Actemra® 治療時應每週注射一次，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。

Actemra® 皮下注射劑(SC)：

- 每支單劑預充針筒裝為 0.9 毫升裝，含有 162 毫克 Actemra®
- 每支單劑預充針筒附注射筆為 0.9 毫升裝，含有 162 毫克 Actemra®

#### 4 禁忌症：

禁用於已知對 Actemra® 過敏患者。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：

在病患接受免疫抑制劑，包括用於治療類風濕性關節炎之 Actemra® 在內的藥品期間，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、肺囊菌肺炎、帶狀皰疹、肺炎、肺炎、敗血症及細菌性關節炎。請參見不良反應(6.1)。Actemra® 曾報告過的伺機性感染包括結核菌、隱球菌(cryptococcus)、曲霉(aspergillosis)、念珠菌(candidiasis)以及肺囊菌肺炎(pneumocystis)等。其他嚴重的感染雖然沒有在臨床試驗期間出現，也有可能發生，例如：組織漿菌病(histoplasmosis)、球孢子菌病(coccidioidomycosis)、李斯特菌症(listeriosis)。患者的症狀可能較多為分散性的，而非集中在局部的疾病型態，發生感染的病患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

Page 4 of 21



易受到感染的影响因素。

活動性感染期間，包括局部感染，均不可給予 Actemra<sup>®</sup>。下列病患在授予 Actemra<sup>®</sup> 前應仔細評估其風險與利益：

- 慢性感染或復發性感染的病患
- 曾與其它結核病患者接觸者
- 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，因而可能導致病患較容易發生感染

在 Actemra<sup>®</sup> 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，因為急性肺炎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)及病毒疹增加相關資訊(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，應立即給予針對免疫受損病患的快速且完整的診斷檢查，並開始給予適當的抗菌治療及密切的觀察。

#### 結核病

在開始 Actemra<sup>®</sup> 治療前，應先評估病患的結核病風險，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病史的患者，且無法確認其曾接受完整的抗結核治療；或是病患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<sup>®</sup> 治療前給予抗結核治療。建議諮詢結核病專家以決定是否應給予病患抗結核治療。即使是開始治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的患者，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<sup>®</sup> 治療前應為病患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%。經發現為潛伏性結核病患者在開始 Actemra<sup>®</sup> 治療前均應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<sup>®</sup> 臨床試驗中曾有帶狀皰疹再活化的報告。在這些試驗中 Actemra<sup>®</sup> 臨床試驗階段，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陽性、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。

在投以 Actemra<sup>®</sup> 治療前應先給予病患篩檢 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 型肝炎活動性期患者，不應投以 Actemra<sup>®</sup> 治療。如為經肝炎專家確證屬於無症狀之帶原者，可投以 Actemra<sup>®</sup> 治療但需納入本藥品之肝炎病患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再活化的情形(包含肝臟功能檢測及肝炎病毒標記)。

病毒性肝炎感染相關之用藥規範，請參見本品風險管理計畫。

#### 5.2 胃腸道穿孔：

在臨床試驗中，Actemra<sup>®</sup> 治療的成人類風濕性關節炎患者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<sup>®</sup> 使用在患有胃腸道穿孔風險的病患應特別注意，病患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<sup>®</sup> 治療與嗜中性白血球低下之發生率升高有關。在長期延伸試驗及上市後臨床試驗中，因治療相關的嗜中性白血球低下進一步導致感染的發生頻率為「常見」。

- 若病患在開始接受 Actemra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 治療。如果治療期間絕對嗜中性白血球計數降至 500/mm<sup>3</sup> 以下，則建議停止治療。
- 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(2.4.5)]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<sup>®</sup> 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)]。

- 若病患在開始接受 Actemra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 治療。如果治療期間血小板降至 50,000/mm<sup>3</sup> 以下，則建議停止治療。
- 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(2.4.5)]之建議按血小板計數予以調整劑量。

##### 肝臟酵素上升

接受 Actemra<sup>®</sup> 治療與肝臟轉氨酶(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臨床明顯的肝臟損傷[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患接受靜脈點滴輸注 Actemra<sup>®</sup> 8 mg/kg 單獨給藥，並未出現轉氨酶上升，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，肝臟酵素即恢復正常，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，最後會兩種藥物都停藥後，肝臟酵素即恢復正常。

- 對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限(ULN) 1.5 倍的患者，不建議開始使用 Actemra<sup>®</sup> 治療。治療期間出現 ALT 或 AST 超過正常值上限(ULN) 5 倍之患者建議停藥。

- 應於每 4-8 週監測一次 ALT 及 AST 數值。臨床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(2.4.5)]。

#### 血脂異常

接受 Actemra<sup>®</sup> 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)]。

- 在開始給予 Actemra<sup>®</sup> 治療 4-8 週後，應開始監測血脂指數，然後每隔 24 週監測一次。
- 病患應依照臨床治療準則(如美國 NCEP)控制高脂血情形。

#### 5.4 免疫抑制：

接受 Actemra<sup>®</sup> 治療對急性腫瘤的影響尚屬未知，但在臨床試驗期間曾發生過急性腫瘤[請參見不良反應(6.1)]。Actemra<sup>®</sup> 是一種免疫抑制劑，接受免疫抑制劑的治療可能會增加急性腫瘤的風險。

#### 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，曾於報告與接受 Actemra<sup>®</sup> 相關[請參見不良反應(6)]，並曾有在靜脈輸注 Actemra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 位患者有 8 例)，在所有接受皮下注射 Actemra<sup>®</sup> 治療的患者中則為 0.7% (1465 位患者有 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類[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<sup>®</sup> (併用或未併用其他關節炎治療藥物)治療的患者都曾發生過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡的報告。在接受預投藥物治療的患者中也曾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患者中，都曾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<sup>®</sup> 時便會發生[請參見不良反應(6.2)]。對於接受皮下注射 Actemra<sup>®</sup> 治療的患者，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<sup>®</sup> 注射，並永久停止 Actemra<sup>®</sup> 治療。曾對 Actemra<sup>®</sup> 發生過敏反應者，不能給予 Actemra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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)。應注意病患是否出現去髓鞘症狀。在開始處方給藥前去髓鞘病變相關病史，或近期內曾發生過發作的病患，應特別注意。

#### 5.7 活動性肝臟疾病及肝功能受損：

對活動性肝臟疾病及肝功能受損病患，不建議給予 Actemra<sup>®</sup> 治療[請參見不良反應(6.1)]、封鎖

族群用藥(8.6)]。

#### 5.8 疫苗接種：

活性疫苗不可與 Actemra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 治療期間施打活性疫苗是否會造成二次傳染。

也並沒有資料說明在接受 Actemra<sup>®</sup> 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抗原的正常免疫反應，因此，建議所有患者，尤其是兒童或老年病人予解熱性幼年型免疫調節劑(JIA)患者與全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)患者，如果可能的話，在接受 Actemra<sup>®</sup> 治療之前應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<sup>®</sup> 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投送沒有詳細的說明：

- 嚴重感染[請參見藥物相互作用(5.1)]
- 胃腸道穿孔[請參見藥物相互作用(5.2)]
- 實驗室檢驗數值[請參見藥物相互作用(5.3)]
- 免疫抑制[請參見藥物相互作用(5.4)]
- 過敏反應，包括嚴重過敏反應[請參見藥物相互作用(5.5)]
- 去髓鞘症狀[請參見藥物相互作用(5.6)]
- 活動性肝臟疾病及肝功能受損[請參見藥物相互作用(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患實際接受臨床治療時的不利反應發生率。

#### 6.1 皮下注射 Actemra<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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患者比較每週皮下注射(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 位患者評估每週皮下注射(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患者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<sup>®</sup> 的安全性和靜脈輸注 Actemra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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)。

#### 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>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、疼痛及血腫)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。

#### 皮膚發癢反應

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<sup>®</sup>組患者與0.8% (5/627)的靜脈輸注(IV)組患者出現抗tocilizumab抗體，這些患者也都出現中和性抗體。在SC-II中，有1.6% (7/434)的皮下注射(SC)Actemra<sup>®</sup>組患者與1.4% (3/217)的安慰劑組患者出現抗tocilizumab抗體；其中有1.4% (6/434)的皮下注射(SC)Actemra<sup>®</sup>組患者與0.5% (1/217)的安慰劑組患者也出現中和性抗體。

在所有的療效組中，共有1454(99%)位接受皮下注射(SC)Actemra<sup>®</sup>治療的患者進行tocilizumab抗體檢測，結果有13位(0.9%)患者出現抗tocilizumab抗體，其中有12位(0.8%)患者也出現中和性抗體。

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<sup>®</sup>與每兩週皮下注射一次Actemra<sup>®</sup>的患者分別有2.9%及3.7%發生嗜中性白血球下降至低於 $1 \times 10^9/L$ 的現象，嗜中性白血球下降至低於 $1 \times 10^9/L$ 與嚴重感染的發生之間並無明確的關聯性。

##### 血小板減少症

在Actemra<sup>®</sup>的6個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，並無任何患者發生血小板計數下降至等於或低於 $50,000/mm^3$ 或 $10^9/L$ 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<sup>®</sup>的患者，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<sup>®</sup>的患者，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%。

##### 血藥濃度上升

在皮下注射(SC)Actemra<sup>®</sup>的6個月臨床試驗的常規實驗室監測期間，有19%每週注射一次的患者、19.6%每兩週注射一次的患者，以及10.2%注射安慰劑的患者發生總膽固醇持續升高至超過6.2 mmol/L (240 mg/dL)的現象，且每週皮下注射(SC)一次Actemra<sup>®</sup>、每兩週皮下注射(SC)一次

Actemra<sup>®</sup>及注射安慰劑的患者分別有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 皮下注射Actemra<sup>®</sup> (Actemra<sup>®</sup>-SC)治療巨細胞病毒患者的臨床試驗經驗

一項隨機、251例GCA患者的第III期研究(WA28119)曾針對皮下注射Actemra<sup>®</sup> (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試驗中，Actemra<sup>®</sup> GCA組所有療效組中的總病死率為138.5例/年，在Actemra<sup>®</sup>治療組中所觀察到的整體安全性概況和Actemra<sup>®</sup>的已知安全概況大致相同。整體而言，GCA患者中的感染發生率要低於RA患者，在Actemra<sup>®</sup>每週一次治療組中，感染(嚴重或致命事件)的發生率為每100例/年200.2-9.7例，在Actemra<sup>®</sup>每週一次治療組中為每100例/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例/年156.0-4.2例，在安慰劑+52週逐步減量組中為每100例/年210.2-12.5例。

#### 6.2.3 上市後使用經驗

在Actemra<sup>®</sup>靜脈點滴注射劑獲得批准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，或是確立其與使用藥物的因果關係。

- 致命的嚴重過敏反應[請參見藥物相互作用事項(5.5)]
- Tocilizumab的治療期間曾發生史蒂芬斯-約翰森症候群 Stevens-Johnson Syndrome (SJS)的報告

#### 7 藥物交互作用

##### 7.1 用以治療成人適應症的併用其他類風濕性關節炎藥物

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<sup>®</sup> 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其臨床顯著性的影響。

Actemra<sup>®</sup>與生物性藥物併用抗風濕藥物(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患者中，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等細胞因子)影響而活性下降。在類風濕性關節炎病患，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受質類藥物的代謝。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<sup>®</sup>一週後藥物暴露量分別降低28%及57%。Tocilizumab的使用對於那些依賴CYP450代謝且治

療指數狹窄的藥物可能有臨床顯著的影響，因此此類藥物之劑量需隨各人調整。使用以上類型藥物的病患於開始或中斷Actemra<sup>®</sup>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<sup>®</sup>與CYP3A4受質藥物(口服避孕藥、lovastatin或atorvastatin等)併用可能會引起療效降低的非預期影響；即使停止用藥，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<sup>®</sup>治療者不得接受活性疫苗[請參見藥物相互作用事項(5.8)]。

#### 8 特殊族群用藥

##### 8.1 懷孕

##### 風險總結

目前關於Actemra<sup>®</sup>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與胎產的藥物相關風險。單株抗體，如tocilizumab，在第三孕期會透過主動運輸過胎盤，並可能會影響出生前暴露於藥物之嬰兒的免疫反應[請參見臨床藥理學]。在動物生殖研究中，於母體在器官生成過程中靜脈注射給予tocilizumab，會導致胎產/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8 mg/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。

目前並不確定本品之適用族群發生重大出生缺陷與胎產的估計背景風險，所有的孕婦都有發生出生缺陷、胎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胎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，單株抗體透過胎盤的數量不斷增加，並會在第三孕期達到最大值。對出生前暴露於Actemra<sup>®</sup>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[請參見藥物相互作用事項(5.8)]。

##### 試驗資料

##### 動物實驗數據

在一項為求知的胎產-胎兒發育毒理研究中，於早期(gestation day, GD)第20-50天的器官生成期間每天對孕鼠靜脈注射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，其胎產/胎死、胎兒死亡的機率較高。

以tocilizumab的鼠類動物對小鼠進行之研究中，自著床後(GD6)至生產後21天(斷奶)期間每3天對母鼠以靜脈注射給予50 mg/kg劑量，結果顯示胎兒於產前、後的發展並未出現負面影響。胎兒的發展、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的小鼠(H6<sup>-/-</sup>基因剔除小鼠)中，分娩的時間有較野生型(H6<sup>+/+</sup>)小鼠延遲的現象，對H6<sup>-/-</sup>基因剔除小鼠給予基因重組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、母乳對哺乳之嬰兒的影響、或母乳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會轉移進入人類的乳汁，目前仍不確定tocilizumab在嬰兒腸胃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<sup>®</sup>對嬰兒所帶來的風險；因此，應將母乳對發育與健康的好處與母親對Actemra<sup>®</sup>的臨床需求，以及tocilizumab或母乳的基礎疾病對哺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SJA或PJA以外之其它疾病的孩童使用靜脈注射Actemra<sup>®</sup>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試驗，目前尚未對兒童患者進行過皮下注射(SC)給藥的研究，曾以tocilizumab的鼠類動物對小鼠進行測試，結果並未產生任何毒性作用。尤其是在腎臟生長、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位病患接受皮下注射Actemra<sup>®</sup>的治療，有295位病患達65歲(含)以上，其中75歲(含)以上的病患共有41位，65歲(含)以上病患接受Actemra<sup>®</sup>治療後發生嚴重感染的發生率較未滿65歲者高。由於老年人族群較可能受到感染，因此為老年病患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<sup>®</sup>的安全性及療效報告[請參見藥物相互作用事項(5.7)]。

##### 8.7 腎功能不全

不需為輕度或中度腎功能不全者調整劑量。目前尚未針對中度至重度腎功能不全者使用Actemra<sup>®</sup>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<sup>®</sup>藥物依賴性研究，但目前無證據顯示Actemra<sup>®</sup>會產生藥物依賴性。



**10 用藥適量**

目前Actemra<sup>®</sup>用藥適量的相關記錄仍相當有限。一件意外用藥適量的案例為一位多發性骨髓瘤患者接受40 mg/kg的靜脈注射Actemra<sup>®</sup>劑量，但未發現不良藥物反應。健康志願受試者接受最高達28 mg/kg的劑量後並未出現嚴重不良藥物反應，但5位接受28 mg/kg劑量的患者皆出現劑量限制性之嗜中性白血球低下症。

若用藥適量時建議對病患進行不良反應症狀監控。發生不良反應的病患應為症狀接受適當治療。

**11 藥品簡介**

Actemra<sup>®</sup> (tocilizumab) 為一種人類化量組抗人類白介素-6 (IL-6) 受體之單株抗體，屬免疫球蛋白G1<sub>κ</sub>亞型，帶有典型的H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>多肽結構。每一輕鏈及重鏈皆各由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由雙硫鍵組成。主要成分分子量約為148 kDa。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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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裝置含0.9 mL (162 mg) 的Actemra<sup>®</sup>。

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 可與可溶性及膜結合之兩種 IL-6 接受體(sIL-6R 及 mIL-6R) 進行結合，並顯示可抑制 IL-6 藉由這些受體所調節的訊息傳遞。IL-6 為一種多效促發炎細胞激素，由 T 細胞、B 細胞、淋巴球、單核球及骨髓母細胞釋出。IL-6 已證實與 T 細胞活化、促進免疫球蛋白分泌、啟動急性期之肝臟蛋白質合成，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，局部滑膜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<sup>®</sup> 4 mg/kg 或 8 mg/kg 的靜脈注射(IV)劑量或每週或每週皮下注射 162 毫克的劑量治療類風濕性關節炎患者之後，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)、血清類風濕因子A降低，以及血紅素上升)；其中使用 8 mg/kg 者有較明顯改善。對 GCA 成人、PJIA 患者與 SJIA 患者投予 Actemra<sup>®</sup> 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)。目前並不清楚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<sup>®</sup> 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相關性；類風濕性關節炎病患與 GCA 成人使用 Actemra<sup>®</sup> 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-皮下注射**

Tocilizumab 的藥物動力學狀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 162 mg、每週皮下注射 162 mg、以及每 4 週靜脈注射 8 mg/kg 之劑量治療的類風濕性關節炎患者。

Tocilizumab 的藥物動力學參數並不會隨時間而改變。就每週投予 162 mg 之劑量的患者而言，在穩定狀態下，tocilizumab 之 AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 的推估平均值(±SD)分別為 8200 ± 3600 mcg·h/mL、44.6 ± 20.6 mcg/mL 與 50.9 ± 21.8 mcg/mL。AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 的半衰期分別為 6.83、6.37 與 5.47。AUC、C<sub>max</sub> 與 C<sub>min</sub> 可於 12 週後達到穩定狀態。

就每週投予 162 毫克的劑量的患者而言，tocilizumab 之 AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 的推估平均值(±SD)分別為 3200 ± 2700 mcg·h/mL、5.6 ± 7.0 mcg/mL 與 12.3 ± 8.7 mcg/mL。AUC、C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 的半衰期分別為 2.67、5.6 與 2.12。AUC 與 C<sub>max</sub> 可於 12 週後達到穩定狀態，C<sub>min</sub> 則可於 10 週後達到穩定狀態。

**巨細胞顆粒-皮下注射**

Tocilizumab 在 GCA 患者中的藥物動力學乃是透過一項針對涵蓋 149 位接受 162 毫克每週皮下注射一次或 162 毫克每週皮下注射一次治療之 GCA 患者的資料所進行的族群藥物動力學分析獲得確立。

就 162 毫克每週一次的劑量而言，tocilizumab 的穩定狀態 C<sub>0-24</sub>、C<sub>0-12</sub> 及 C<sub>0-6</sub> 的估計平均值(±SD)分別為 71.3 ± 30.1 mcg·h/mL、68.1 ± 29.5 mcg·h/mL 與 73 ± 30.4 mcg·h/mL。C<sub>0-24</sub>、C<sub>0-12</sub> 與 C<sub>0-6</sub> 的半衰期分別為 10.9、9.6 與 8.9，可於 17 週後達到穩定狀態。

就 162 毫克每週一次的劑量而言，tocilizumab 的穩定狀態 C<sub>0-24</sub>、C<sub>0-12</sub> 及 C<sub>0-6</sub> 的估計平均值(±SD)分別為 16.2 ± 11.8 mcg·h/mL、11.1 ± 10.3 mcg·h/mL 與 19.3 ± 12.8 mcg·h/mL。C<sub>0-24</sub>、C<sub>0-12</sub> 與 C<sub>0-6</sub> 的半衰期分別為 2.8、5.6 與 2.3，可於 14 週後達到穩定狀態。

**吸收**

對 RA 與 GCA 成人類風濕性關節炎患者皮下注射(SC)給藥後，吸收半衰期約為 4 天。皮下注射配方的生物利用度為 0.8。

在 RA 患者中，每週投予一次 tocilizumab 後的 T<sub>max</sub> 中位數為 2.8 天，每週投予一次 tocilizumab 後為 4.7 天。

在 GCA 患者中，每週投予一次 tocilizumab 後的 T<sub>max</sub> 中位數為 3 天，每週投予一次 tocilizumab 後為 4.5 天。

**分布**

Tocilizumab 自靜脈注入後將分兩階段進行排除。類風濕性關節炎病患的中央分布體積為 3.5 L，週邊分

布體積為 2.9 L，穩態狀態分布體積為 6.4 L。

在 GCA 患者中，中央分布體積為 4.09 L，週邊分布體積為 3.37 L，穩態狀態分布體積為 7.46 L。

在患有 PJIA 的兒童病患中，中央分布體積為 1.98 L，週邊分布體積為 2.1 L，穩態狀態分布體積為 4.08 L。

在患有 SJIA 的兒童病患中，中央分布體積為 0.94 L，週邊分布體積為 1.6 L，穩態狀態分布體積為 2.54 L。

**排除**

Actemra<sup>®</sup> Tocilizumab 的總清除率為線性清除率與非線性排除清除率的總和，與濃度相關的線性排除清除率於 tocilizumab 與濃度相關。族群藥物動力學分析顯示，類風濕性關節炎患者的線性清除率估計值為 12.5 mL/h，PJIA 兒童患者為 5.8 mL/h，SJIA 兒童患者為 7.1 mL/h。Tocilizumab 的濃度相關非線性清除率於濃度較低時為影響總清除率的主要因素；在較高的濃度下，當非線性排除清除率遠超過線性清除率時，總清除率主要由線性清除率決定。非線性排除清除率的飽和導致藥物暴露量的增加超過劑量比例。Actemra<sup>®</sup> 的藥物動力學參數並不會隨時間而改變。

截至目前，在任何有意義的族群藥物動力學分析，均未顯示藥物清除率與托法特尼的存在之間有任何關聯。

在族群藥物動力學分析中，RA 患者的線性清除率估計為 12.5 mL/h，GCA 患者則為 6.7 mL/h。

由於清除率取決於 Actemra<sup>®</sup> 的血清濃度，因此，Actemra<sup>®</sup> 的半衰期也具有濃度依賴性，並且會隨血清濃度而變動。

族群藥物動力學分析顯示，類風濕性關節炎患者的線性清除率估計值為 12.5 mL/h，PJIA 兒童患者為 5.8 mL/h，SJIA 兒童患者為 7.1 mL/h。

由於藥物清除率與 Actemra<sup>®</sup> 血清濃度相關，所以 Actemra<sup>®</sup> 的半衰期與血清中藥物濃度有關，而且隨藥物血清濃度變化。

在穩定狀態下，每 4 週接受 4 mg/kg 或 8 mg/kg 靜脈注射給藥的類風濕性關節炎患者，藥物半衰期分別為 11 天與 13 天。Tocilizumab 的半衰期與濃度有關。皮下注射給藥的類風濕性關節炎患者而言，在穩定狀態下，每週投予 162 mg 與每週投予 162 mg 的類風濕性關節炎患者，藥物半衰期分別為 13 天與 5 天。

在穩定狀態下的 GCA 患者中，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> 在 18.3 與 18.9 天之間變動。採用 162 毫克每週皮下注射一次的療法時則在 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患與 GCA 成人之族群藥物動力學分析顯示，年齡、性別及種族並非 tocilizumab 的藥物動力學影響因子，而線性清除率與體重成正相關。在 RA 成人中，相較於體重低於 60 kg 的類風濕性關節炎患者，體重高於 100 kg 者接受依體重標準的劑量(8 mg/kg)後，藥物暴露量均多出 86%。在皮下注射穩定劑量的情況下，tocilizumab 的暴露量與體重成正相關。

在 GCA 患者中，在體重較輕的患者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 60 至 100 公斤之間的患者相比較，體重低於 60 公斤之患者的穩定狀態 C<sub>0-24</sub> 會高出 51%。就 162 毫克每週一次的療法而言，和體重介於 60 至 100 公斤之間的患者相比較，體重低於 60 公斤之患者的穩定狀態 C<sub>0-12</sub> 會高出 129%，在體重超過 100 公斤的患者方面，目前只有有限的資料(n=7)。

**肝功能不全**

目前尚未執行正式的肝功能不全者 tocilizumab 的藥物動力學研究。

**腎功能不全**

目前尚未執行正式的腎功能不全者 tocilizumab 的藥物動力學研究。

在族群藥物動力學分析中，大部分類風濕性關節炎患者與 GCA 成人腎功能正常或具有輕度的腎功能不全。輕度腎功能不全(以 Cockcroft-Gault 公式計算的估算肌酐清除率達 30 mL/min 以上，但未達 60 mL/min)者的 tocilizumab 藥物動力學狀況並無差異。

在 GCA 臨床試驗中，約有 1/3 的患者在基線時具有中度腎功能不全(估計肌酐清除率為 30-59 mL/min)。在這些患者中並未發現 tocilizumab 的暴露量受到任何影響。

故輕度或中度腎功能不全者不需調整劑量。

**藥物交互作用**

體外試驗資料顯示 IL-6 可抑制許多 CYP450 同工酶(例如 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 與 CYP3A4) mRNA 的表現狀態，而此種表現降低狀況在於臨床使用濃度的 tocilizumab 後即出現恢復。因此，在使用 tocilizumab 治療的類風濕性關節炎患者中，IL-6 傳導作用受到抑制的結果可能會使 CYP450 的活性恢復到較未使用 tocilizumab 時更高的程度，進而導致屬於 CYP450 受質之藥物的代謝程度升高。本藥物對於 CYP2C8 或運輸蛋白(transporter，例如 P-gp)的影響仍不明。這對於具有狹窄治療指數的 CYP450 受質而言具有臨床相關性，因此須個別調整劑量。使用以上類型藥物的病患於開始 Actemra<sup>®</sup> 療程時，應對藥物療效(例如 warfarin)或藥物濃度(例如 cyclosporine 或 theophylline)實施監測，並於必要時對各別藥物劑量進行調整。Actemra<sup>®</sup> 與口服避孕藥(CYP3A4 受質)等不希望其藥效降低的藥物併用時應謹慎(請參見藥物交互作用(7.2))。

**Simvastatin**

Simvastatin 為一種 CYP3A4 及 OATP1B1 之受質。12 位未接受 Actemra<sup>®</sup> 治療的類風濕性關節炎患者接受 40 毫克的 simvastatin 後，simvastatin 與其代謝物 simvastatin acid 的暴露量分別較健康者高出 4 至 10 倍及 2 倍。單劑給與 Actemra<sup>®</sup> (10 mg/kg) 一週後，simvastatin 與 simvastatin acid 的暴露量分別降低 57% 與 39%，接近或高於健康受試者；但停止對類風濕性關節炎患者使用 Actemra<sup>®</sup> 後，simvastatin 與 simvastatin acid 的暴露量即再度提升。為類風濕性關節炎病患決定 simvastatin 劑量時應考量開始使用 Actemra<sup>®</sup> 後導致藥物暴露量降低(由於 CYP3A4 功能恢復正常)，或停用後導致藥物暴露量提高的可能性。

**Omeprazole**

Omeprazole 為一種 CYP2C19 與 CYP3A4 受質。類風濕性關節炎患者接受 10 mg 的 omeprazole 後，omeprazole 的暴露量較健康受試者高出 2 倍。在類風濕性關節炎患者給予 10 mg omeprazole 及 Actemra<sup>®</sup> 8 mg/kg 前及一週後，其本身為 omeprazole 代謝不良者(poor metabolizer, N=5)或中度代謝者(intermediate metabolizers, N=5)，AUC<sub>0-24</sub> 降低 12%，而代謝良好者(extensive metabolizers, N=8)降低 28%，較健康受試者稍高。



Dextromethorphan

Dextromethorphan 為一種 CYP2D6 與 CYP3A4 受質，13 位類風濕性關節炎病患接受 30 mg 的 dextromethorphan 後，dextromethorphan 的暴露量與健康受試者相當，但其代謝物 dextrphan (CYP3A4 受質) 的暴露量則較健康受試者低，投以 Actemra® 8 mg/kg 單次給藥一週後，dextromethorphan 的暴露量降低約 5%，而 dextrphan 的濃度則出現較大降幅 (29%)。

### 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性與生育能力影響

目前尚未進行tocilizumab致癌性的長期動物試驗。文獻指出，IL-6通路可促使免疫細胞對腫瘤微環境的監控增強，從而媒介抗肿瘤反應。不過，目前已發表的證據之顯示，透過IL-6接受體所產生的IL-6傳訊作用可能涉及導致腫瘤發生的通路。目前並不確知人類因使用會阻斷透過IL-6接受體所產生之傳訊作用的抗體(如tocilizumab)而發生腫瘤的風險。

在每三天靜脈注射50 mg/kg之tocilizumab鼠源類似物的公小鼠與母小鼠中，生育力與生殖能力並未受到影響。

#### 14 临床试验结果

#### 14.1 類風濕性關節炎-皮下投予

有兩項雙盲、對照性多中心研究曾針對活動性類風濕性關節炎患者評估皮下注射 Actemra® 的療效與安全性。第一項研究(SC-I)是一項不劣性研究，旨在比較每週皮下注射(SC)一次 Actemra® 162 毫克與每 4 週靜脈輸注(IV)一次 Actemra® 8 mg/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® 162 mg 或安奈剌的安全性與療效。SC-I 與 SC-II 的研究對象皆為 18 歲以上、依美國風濕病學院(CR)標準診斷為活動性類風濕性關節炎的患者，且病患於基準點時必須至少有 4 個關節炎及 4 個腫痛關節(SC-I)，或至少有 8 個腫痛關節及 6 個腫痛關節(SC-II)。這兩項研究的所有患者都接受背景藥物非生物性 DMARD(s) 的治療。

在 SC-I 中，共有 1262 位患者依 1:1 的比例隨機分組後，分別接受每週皮下注射(SC) Actemra® 162 mg 或每 4 週靜脈輸注 Actemra® 8 mg/kg 合併 DMARD(s) 的治療。在 SC-II 中，共有 656 位患者依 2:1 的比例隨機分組後，分別接受每週皮下注射(SC) Actemra® 162 mg 或安奈剌的治療，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 ACRO2 的病患比例。

使用皮下注射(SC)Actemra®治療 24 週後的臨床反應如表 1 所示。在 SC-I 中，主要效指標為第 24 週時達到 ACR20 的病患比例，其劣性估計值為治療差異 12%，結果顯示這並不劣性。接受每週皮下注射(SC)Actemra® 162 mg 治療之患者中 ACR20、50 和 70% 的病患比例、疾病活動度評分 28 (DAS28) 的平均降低幅度、以及達到 DAS28 < 2.6 的病患比例，都和接受每天 4 週時接受每週 IV 注射 Actemra® 8 mg/kg 治療的患者相當。在 SC-II 中，和接受安慰劑治療的患者相比較，接受每週皮下注射(SC)Actemra® 162 毫克治療之患者達到 ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 < 2.6 的比例都明顯較高，DAS28 的降低幅度也較大。

表 1 在皮下注射 Actemra® 的試驗中，第 24 週的臨床反應(病患百分比)

	SC-I <sup>a</sup>	SC-II <sup>b</sup>
--	-------------------	--------------------

Actemra SC USP 04669201708, TPI-05-1				
	每週皮下注射 TCZ 162 mg + DMARD N=558	替換輸注 TCZ 8 mg/kg + DMARD N=537	每週皮下注射 4) TCZ 162 mg + DMARD N=437	安慰劑 + DMARD N=219
ACR20	第 24 週 69% 如前差異 (95% CI) -4% (-9.2, 1.2)	73.4%	61% 30% (22.0, 37.0) *	32%
ACR50	第 24 週 47.0% 如前差異 (95% CI) -2% (-7.5, 4.0)	49%	49.5% 28% (21.5, 34.4) *	12%
ACR70	第 24 週 24% 如前差異 (95% CI) -4% (-9.0, 1.3)	28%	20% 15% (9.8, 19.9) *	5%
DAS28 的變化 (修正平均值)	第 24 週 -3.5 修正平均差異 (95% CI) 0 (-0.2, 0.1)	-3.5	-3.1 -1.4 (-1.7, -1.1) *	-1.7
DAS28 < 2.6	第 24 週 38.4% 如前差異 (95% CI) 0.9 (-5.0, 6.8)	36.9%	32.6% 28.6 (22.0, 35.2) *	4.0%

$$\overline{TCZ} = \text{LXibZm2b}$$
<sup>②</sup> 計劃書族群

老圖治療法

\*  $p < 0.0001$ , 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，在接受每周兩次皮下注射(SC) Actemra®加上DMARD(s)治療的患者中，所觀察到的放射學惡化程度，明顯較接受安慰劑加DMARD(s)治療的患者低；mTSS和基礎值相比較的平均變化量分別為0.62與1.23，修正平均差異量為-0.6(-1.1, -0.1)。這些結果都和使用靜脈輸注Actemra®治療之患者中所觀察到的結果相符合。

### 健康检查结果

在研究 SC-I 與 SC-II 的每週皮下注射治療組、靜脈輸注 8 mg/kg 治療組、每週皮下注射治療組及安舒利治療組中, HAQ-DI 自基準點至第 24 週的平均降低幅度分別為 0.6、0.6、0.4 與 0.3, HAQ-DI 達到臨床相關改善效果(和基準點比較的變化量 $\geq 0.3$ 單位)的病患比例分別為 65%、67%、58% 與 47%。

### 其他健康相關結果

在研究 SC-I 與 SC-II 中, 曾利用 SF-36 問卷評估一般健康狀態。在研究 SC-II 中, 接受 Actemra<sup>®</sup> 每週一次治療的患者在 SF-36 問卷的生理 (Physical Component Summary, PCS) 層面、心理 (Mental Component Summary, MCS) 層面及全部 8 個評估領域中較基礎期改善的幅度都比安慰劑組大。在研

究 SC-1 中，Actemra<sup>®</sup> 皮下注射每週一次與 Actemra<sup>®</sup> 靜脈輸注 8 mg/kg 對這些评分的改善效果大致相當。

#### 14.2 巨細胞動脈炎-皮下投予

有一項單獨的隨機、雙盲、多中心研究曾針對活動性 GCA 患者評估皮下注射之 Actemra<sup>®</sup> 的安全性。在研究 WASH1119 中，251 位經過篩選的輕度或中度 GCA 的患者於隨訪每兩週分別進入四組治療組，依 2:1:1:1 的比例隨機分派至四組，針對兩個 Actemra<sup>®</sup> SC 劑量組 (162 毫克每週一次與 162 毫克每週一次) 和兩個不同的安慰劑對照組 (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。

所有患者都接受背景糖皮质激素(prednisone)療法。各個 Actemra® 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，其設計目的是為了更加符合標準實踐。

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者比例。持續緩解的定義為患者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 $\leq 30$  mm/hr，且未發生可歸因於GCA的升高至 $\geq 30$  mm/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 $\geq 1$  mg/dL的現象)，以及(4)第12週至第52週皆維持穩定prednisone逐步减量療法，其定為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® 162毫克每週一次與162毫克每週一次+26週prednisone逐步减量療法的表現均要優於安慰劑+26週prednisone逐步减量療法(表2)。而因Actemra®治療組的表現也較優於安慰劑+52週prednisone逐步减量療法(表2)。

表 2 研究 WA28119 的療效相關結果

	PBO + 26 通 predilution 逐步減量 療法 N=50	PBO + 52 通 predilution 逐步減量 療法 N=51	ICZ 162 毫克 NC QW + 26 通 predilution 逐步減量 療法 N=100	ICZ 162 毫克 NC QW + 26 通 predilution 逐步減量 療法 N=49
根據研究結果：				
達到有效反應者，n(%)	21(42%)	9(17.6%)	55(56.0%)	26(53.1%)
與 PBO + 26 通逐步減量療法相比較， 未作比例關係 (92.5%, C)	NA	NA	42(81%) (18.0, 66.0)	39(78%) (12.5, 65.7)
與 PBO + 52 通逐步減量療法相比較， 未作比例關係	NA	NA	38(44%) (14.4, 62.3)	35(42%) (18.6, 63.3)

(42.5°N, E)				42.5°N, E, 03/16/2003 (2003)	
<b>持续型双波形的持续型</b>					
持续型双波 GCA 的兴奋性指数 $n_c(n_c^*)$	20 (43.0%)	23 (48.1%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)	
FSR 持续 $< 30 \text{ mm/hr}$ ( $n_c^*$ )	20 (43.0%)	22 (43.1%)	83 (83.0%)	37 (75.8%)	
FSR 持续正常 ( $n_c$ )	17 (34.0%)	13 (26.5%)	72 (72.0%)	34 (67.9%)	
连续型双波 $\text{prolapse}$ 步数或重量 $n_c$ (%)	10 (20.0%)	20 (39.2%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)	
<p>①患者需符合下列所有条件，即为达到持续型双波：未出现 GCA 的兴奋性指数<sup>*</sup>、FSR 正常化<sup>*</sup>、CRP 正常化<sup>*</sup>，以及通过 <math>\text{prolapse}</math> 步数或重量<sup>*</sup>。</p> <p>②患者在第 12 周至第 52 周期间无出现任何 GCA 之兴奋性或症状的纪录。</p> <p>③患者在第 12 周至第 52 周期间未发生持续型双波以上的 FSR 升高至 <math>&gt; 30 \text{ mm/hr}</math> 的现象。</p> <p>④患者在第 12 周至第 52 周期间未发生持续型双波以上的 CRP 增加超过 <math>1 \text{ mg/dL}</math> 的现象。</p> <p>⑤患者在第 12 周至第 52 周期间未加入新的治疗，且使用过 <math>\text{prolapse}</math> 的步数或重量 <math>&gt; 50\%</math> 患者。</p> <p>在主要疗效变量及次要疗效变量，未使用 52 周期间的患者数据时持续型双波兴奋性变量：FIB0+2/4 组：6 (12.0%)、FIB0+2 组：5 (9.8%)、ICZ QW 组：15 (50.0%)、ICZ Q2W 组：9 (18.8%)。</p> <p>CRP=血清 C 反应蛋白</p> <p>FSR=血沉反应速率</p> <p>FIB0=纤维蛋白</p> <p>Q2W=每周两次</p> <p>QW=每周一次</p> <p>ICZ=icxibamab</p>					

两组 Actemra<sup>®</sup> 剂量组中的 prednisone 估计年累积剂量(Actemra<sup>®</sup> QW 组与 Q2W 组中的中位数分别为 1887 毫克与 2207 毫克)都要低于安慰剂组(安慰剂+26 週 prednisone 逐步减量疗法组与安慰剂+52 週 prednisone 逐步减量疗法组中的中位数分别为 3804 毫克与 3902 毫克)。

#### 16. 包裝/儲存及保管方法

皮下注射

Actemra® (tocilizumab)皮下注射劑為不含防腐劑之無菌、澄清、無色至輕黃色供皮下注射溶液，每  
單劑量瓶內溶液或預充針筒注射筆含 162mg 0.9mL，係以單次使用之預充針筒或預充針筒注射筆  
供用，均無菌，不含防腐劑的水溶液。

**儲存及安定性：**若放置超過容器、包裝或預充針筒或預充針筒附注射筆上所標示的使用期限，請勿使用。Actemra<sup>®</sup>必須儲存於2至8°C，請勿冷凍保存。請將預充針筒或預充針筒附注射筆儲存於原包裝中，避免光照，於使用時再開啟。針筒或預充針筒附注射筆並應保持乾燥。使用注射筆前，應查可能以肉眼觀察藥劑是否出現異物或發生變色。若藥劑變色，或可見不透明物質或出現異物，請勿使用。

### 17. 病患諮詢相關資訊

### 患者结构

病患及未成年的DIIA或SIIA患者的家長或監護人應瞭解Actemra®的潛在效益及風險—醫師應指示病患於開始Actemra®療程前讀取藥物使用指南。

- 感染：  
請告知病患：Acetaminophen<sup>®</sup>可能會降低抵抗感染的能力。向病患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：**

請告知病患：有部分接受 Actemra<sup>®</sup> 治療的病患會出現嚴重的胃腸副作用，向病患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**

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

**注射技巧方面的指示**

第一次注射應在合格之健康照護專業人員的監督下進行。如果患者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[請參見病患用藥須知]。

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。

另應囑咐患者，如果他們未施打全部劑量，應向其健康照護人員諮詢。

應將針頭與針筒棄入一個防針刺容器，且應避免被兒童取得。應指導患者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。

**懷孕**

應告知具有生育能力的女性患者，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(RI)]。

參考仿單：USPI 201609201708

藥 商：台灣中外製藥股份有限公司

地 址：台北市松山區敦化北路 260 號 3 樓

原料藥製造廠：Genentech Inc.

廠 址：1 Antibody Way, Oceanside, CA 92056, USA

製造廠：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

廠 址：Schützenstrasse 87 and 99-101, 88212, Ravensburg, Germany

包裝廠：Utsunomiya Plant of Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

廠 址：16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-City, Tochigi, Japan

