



台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段407巷22號10樓
傳 真：(02) 8752-6100
聯絡方式：(02) 8752-6666 分機：7569
聯 絡 人：鄭詠芳
E-MAIL：cocoa.cheng@dksh.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：民國112年6月7日

發文字號：嘉標字第112-335號

附件：原廠公文影本、變更對照表、新版仿單

主旨：本公司代理台灣必治妥施貴寶股份有限公司藥品「Orencia Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg 恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克」產品外盒、瓶身標籤及仿單改版，詳如說明，請查照。

說明：

- 一、藥品「Orencia Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg 恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克」產品外盒、瓶身標籤及仿單改版，自批號 8052823 起改版。
- 二、變更處為產品外盒、標籤更新藥商地址及包裝廠地址。仿單改版為新增 PSA 適應症、依 EU 仿單更新及依台灣版處方藥格式更新。詳請見變更對照表(附件一)及新版仿單(附件二)。
- 三、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得



台灣必治妥施貴寶股份有限公司 函

公司住址：105 台北市健康路 156 號 4、5 樓

聯絡電話：02-27561234

傳 真：02-27663933

受 文 者：台灣大昌華嘉股份有限公司、聯合國際藥業股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 06 月 01 日

發文字號：必施藥發字第 電簽 23 號

主旨：有關 本公司產品「Orencia Lyophilized Powder for IV Infusion
250mg (恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克)」產品外盒、瓶身標籤及仿單改
版，請 查照。

說明：

- 一、本公司之藥品「Orencia Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg
(恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克)」產品外盒、瓶身標籤及仿單改版，自批號
8052823 起改版。
- 二、變更處為產品外盒、標籤更新藥商地址及包裝廠地址。仿單改版為新增
PsA 適應症、依 EU 仿單更新及依台灣版處方藥格式更新。詳請見變更對
照表(附件一)及仿單(附件二)。
- 三、煩請通知相關醫療院所改版事宜，謝謝配合。

敬祝

商 祺

台灣必治妥施貴寶股份有限公司

負責人：文以中

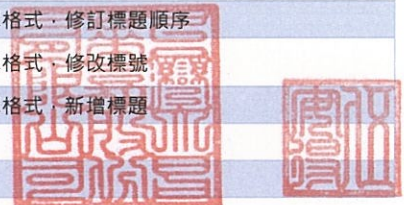


恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克
Orencia Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg

1. 中文仿單變更對照表

變更前	變更後 (新增 PsA 適應症+依 EU 仿單更新+依台灣版處方藥格式更新)	說明
1 藥品名稱	1. 性狀	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
2 成分性質及重量	1.1 有效成分及含量	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
-	1.2 賦形劑	依處方藥仿單格式修訂，原 6.1 段落移動至此，內容不變
3 劑型	1.3 劑型	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標號
-	1.4 藥品外觀	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題
4 臨床資訊	-	-
4.1 適應症	2. 適應症	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
類風濕性關節炎	類風濕性關節炎	依 EU 仿單，增加關於緩減關節損傷的描述，並提供相關支持性資料。
-	乾癬性關節炎	本次新增適應症(PsA)內容，參照澳洲 TGA 核准仿單。
幼年型慢性關節炎	幼年型慢性關節炎	-
重要用藥限制	重要用藥限制	-
4.2 用法用量及劑量	3. 用法及用量	依處方藥仿單格式，修訂標題
-	3.1 用法用量	依處方藥仿單格式，修訂標題
成人類風濕性關節炎	成人類風濕性關節炎	-
-	成人乾癬性關節炎	本次新增適應症(PsA)內容，參照 EU 仿單。

-	-	本次新適應症內容
老年人	-	依台灣之處方藥仿單格式，移至 3.3 節，內容不變
小兒病人	小兒病人	-
幼年型慢性關節炎	幼年型慢性關節炎	-
腎、肝功能不全病人	-	依台灣之處方藥仿單格式，移至 3.3 節，內容不變
-	忘記用藥	位置移動內容不變
-	3.2 調製方式	依處方藥仿單格式，新增標題
準備事項與投藥指示	準備事項與投藥指示	-
-	3.2.1 不相容性	依處方藥仿單格式修訂，原 6.2 段落移動至此，內容不變
-	3.2.2 處理及棄置特殊注意事項	依處方藥仿單格式修訂，原 6.3 段落移動至此，內容不變
-	3.3 特殊族群用法用量	依處方藥仿單格式，新增標題
-	老年人	位置移動內容不變
-	腎、肝功能不全病人	位置移動內容不變
4.3 禁忌症	4. 禁忌	依處方藥仿單格式，修訂標題順序
4.4 警語及注意事項	5. 警語及注意事項	依處方藥仿單格式，修改標號
-	5.1 警語/注意事項	依處方藥仿單格式，新增標題
肺結核	肺結核	-
併用 TNF 抑制劑	併用 TNF 抑制劑	-



過敏反應	過敏反應	-
對免疫系統的影響	對免疫系統的影響	-
感染	感染	-
惡性腫瘤	惡性腫瘤	-
疫苗接種	疫苗接種	-
老年病人	老年病人	-
自體免疫過程	自體免疫過程	-
血糖檢測	血糖檢測	-
需控制鈉攝取量的病人	需控制鈉攝取量的病人	-
-	5.3 操作機械能力	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題，原 4.7 段落文字移動至此，內容不變
4.5 與其他醫藥產品的交互作用及其他交互作用類型	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 7，內容不變
併用 TNF 抑制劑	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 7，內容不變
併用其他藥物	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 7，內容不變
併用其他影響免疫系統的藥物或接種疫苗	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 7，內容不變
疫苗接種	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 7，內容不變
4.6 生育能力、懷孕及哺乳	6. 特殊族群注意事項	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
懷孕與有生育能力女性	6.1 懷孕	依處方藥仿單格式，修訂標題，並移動部分文字內容至 6.3 段落

哺乳	6.2 哺乳	依處方藥仿單格式，修訂標題，並依 EU 仿單更新內容
生育能力	6.3 有生育能力的男性與女性	依處方藥仿單格式，修訂標題，原 6.1 段落之部分內容移動至本段落
4.7 駕駛及操作機械的影響	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落內容移動至 5.3 段落，內容不變
-	7. 交互作用	依處方藥仿單格式，原 4.5 段落移動至此，並修訂標題
-	併用 TNF 抑制劑	依處方藥仿單格式，原 4.5 段落移動至此，內容不變
-	併用其他藥物	依處方藥仿單格式，原 4.5 段落移動至此，內容不變
-	併用其他影響免疫系統的藥物或接種疫苗	依處方藥仿單格式，原 4.5 段落移動至此，內容不變
-	疫苗接種	依處方藥仿單格式，原 4.5 段落移動至此，內容不變
4.8 不良作用	8. 副作用/不良反應	依處方藥仿單格式，修訂標題
-	8.1 臨床重要副作用/不良反應	依處方藥仿單格式，新增標題
成人不良反應	成人不良反應	-
安全性資料摘要	類風溼性關節炎之安全性資料摘要	修訂標題
-	乾癬性關節炎之安全性資料摘要	本次新適應症內容
不良反應列表	不良反應列表	-
特定不良反應之說明	特定不良反應之說明	-
感染	感染	-
惡性腫瘤	惡性腫瘤	-



輸注相關反應	輸注相關反應	-
慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人的不良反應	慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人的不良反應	-
自體免疫過程	自體免疫過程	-
免疫原性	免疫原性	-
藥理學類別相關安全資訊	藥理學類別相關安全資訊	-
<u>幼年型慢性關節炎兒童病人的不良反應</u>	<u>幼年型慢性關節炎兒童病人的不良反應</u>	-
特定不良反應之說明	特定不良反應之說明	-
感染	感染	依 EU 仿單，更新內容
輸注相關反應	輸注相關反應	-
免疫原性	免疫原性	-
開放標記延伸期	長期延伸期	依 EU 仿單，修訂標題及內容
<u>通報疑似不良反應</u>	<u>通報疑似不良反應</u>	-
4.9 劑量過量	9. 過量	依處方藥仿單格式，修訂標題
5 藥理學特性	10. 藥理學特性	依處方藥仿單格式，修訂標題
5.1 藥效學特性	-	依處方藥仿單格式，刪除標題
<u>作用機轉</u>	<u>10.1 作用機轉</u>	依處方藥仿單格式，修訂標號
<u>藥效學</u>	<u>10.2 藥效藥理特性</u>	依處方藥仿單格式，修訂標題
-	10.3 臨床前安全性資料	依處方藥仿單格式，原 5.3 段落移動至此，內容不變
-	11. 藥物動力學特性	依處方藥仿單格式，原 5.2 段落移動至此，並依 EU 仿單新增本次申請適應症內容
-	成人類風溼性關節炎	新增標題避免混淆

-	成人乾癆性關節炎	依 EU 仿單，新增本次申請適應症內容
-	兒童族群	依處方藥仿單格式，原 5.2 段落移動至此
-	12. 臨床試驗資料	依處方藥仿單格式，新增標題
<u>成人類風溼性關節炎的臨床療效與安全性</u>	<u>成人類風溼性關節炎的臨床療效與安全性</u>	-
<u>臨床反應</u>	<u>臨床反應</u>	-
ACR 反應	ACR 反應	-
DAS28 反應	DAS28 反應	-
試驗 V：abatacept 或 infliximab 相較於安慰劑	試驗 V：abatacept 或 infliximab 相較於安慰劑	-
試驗 SC-II：abatacept 相較於 adalimumab	試驗 SC-II：abatacept 相較於 adalimumab	-
試驗 SC-III：未曾接受過 methotrexate 治療 RA 病人的疾病緩解	試驗 SC-III：未曾接受過 methotrexate 治療 RA 病人的疾病緩解	-
<u>放射造影反應</u>	<u>放射造影反應</u>	-
<u>身體功能反應</u>	<u>身體功能反應</u>	-
健康相關結果及生活品質	健康相關結果及生活品質	-
<u>試驗 VII：Abatacept 用於排除或未排除先前 TNF 抑制劑療法之病人的安全性</u>	<u>試驗 VII：Abatacept 用於排除或未排除先前 TNF 抑制劑療法之病人的安全性</u>	-
-	<u>成人乾癆性關節炎的臨床療效與安全性</u>	本次新增適應症 (PsA) 內容，參照 EU 仿單。
-	<u>臨床反應</u>	本次新增適應症 (PsA) 內容，參照 EU 仿單。

-	表徵及症狀	本次新增適應症(PsA)內容，參照 EU 仿單。
-	<u>結構反應</u>	本次新增適應症(PsA)內容，參照 EU 仿單。
-	<u>身體功能反應</u>	本次新增適應症(PsA)內容，參照 EU 仿單。
<u>多發性幼年型慢性關節炎之兒童族群</u>	<u>多發性幼年型慢性關節炎之兒童族群</u>	-
5.2 藥物動力學特性	-	依處方藥仿單格式，移動至段落 11
<u>兒童族群</u>	-	依處方藥仿單格式，移動至段落 11
5.3 臨床前安全性資料	-	依處方藥仿單格式，移動至段落 10.3
非臨床試驗與兒童族群使用的關聯性	-	依處方藥仿單格式，移動至段落 10.3
6 產品資訊	13. 包裝及儲存	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 1.2，內容不變
6.1 賦形劑清單	-	依處方藥仿單格式，移動至段落 1.2
6.2 不相容性	-	依台灣之處方藥仿單格式，此段落移至段落 3.2.1，內容不變
-	13.1 包裝	依台灣之處方藥仿單格式，原 6.5 段落移動至此，內容不變
6.3 保存期限	13.2 效期	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
<u>未開封藥瓶</u>	<u>未開封藥瓶</u>	-
<u>配製後</u>	<u>配製後</u>	-
<u>稀釋後</u>	<u>稀釋後</u>	-
6.4 儲存特殊注意事項	13.3 儲存條件	依處方藥仿單格式，修改標題

6.5 容器性質及內容物	-	依處方藥仿單格式，移至段落 13.1
6.6 處理及棄置特殊注意事項	-	依處方藥仿單格式，移至段落 3.2.2
<u>配製</u>	-	依處方藥仿單格式，移至段落 3.2.2
<u>稀釋</u>	-	依處方藥仿單格式，移至段落 3.2.2
-	15. 其他	依處方藥仿單格式，新增標題
-	Orencia IV_2L PsA_SmPC 12-Oct-2021	更新版本並移動至此
製造廠	製造廠	依處方藥仿單格式修訂，並更新包裝廠地址
藥商	藥商	更新藥商地址

2. 外盒變更對照表

變更前	變更後
<p>1. 地址：台北市健康路 156 號 5 樓</p> <p>2. Packaged by: Catalent Anagni S.R.L. Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy</p> 	<p>1. 地址：台北市健康路 156 號 4、5 樓</p> <p>2. Packaged by: Catalent Anagni S.R.L. Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, N.41, Anagni (FR), 03012, Italy</p> 

3. 瓶身標籤變更對照表

變更前	變更後
<p>Packaged by: Catalent Anagni S.R.L. Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy</p> 	<p>Packaged by: Catalent Anagni S.R.L. Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, N.41, Anagni (FR), 03012, Italy</p> 





恩瑞舒凍晶注射劑250毫克 ORENCIA Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg

衛署醫藥輸字第 000897 號
本藥限由醫師使用
版本日期 2022-11-28

1 性狀

1.1 有效成分及含量

恩瑞舒凍晶注射劑250毫克。

每瓶內含有 250 mg abatacept。
配製後每 mL 含有 25 mg abatacept。

Abatacept 為一種融合蛋白，是利用重组 DNA 重组技術在哺乳細胞表現系統中製造而得。

1.2 賦形劑

麥芽糖
單水磷酸二氫鈉
氫化鈉
具已知作用的賦形劑：每瓶 0.375 mmol (8.625 mg)

1.3 劑型

輸注液濃縮粉末。

1.4 藥品外觀

粉末為白或米白色，呈完整或破碎團塊。

2 適應症

類風濕性關節炎

- (1) 與methotrexate併用，適用於治療罹患高活動性惡化性類風濕性關節炎且未曾使用過methotrexate 的成人病人。
- (2) 與methotrexate併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕藥物（包括methotrexate (MTX)或一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑）反應不良或耐受性不佳的成人病人。

說明：在Abatacept 和 methotrexate 的合併治療過程中，已顯示能緩減關節損傷惡化並改善身體功能。

乾癬性關節炎

單獨使用或與傳統疾病修飾抗風濕藥物 (cDMARDs) 併用，適用於治療罹患活動性乾癬性關節炎且對疾病修飾抗風濕藥物(DMARDs)反應不良或耐受性不佳，且乾癬性皮膚病變不需要額外全身性治療的成人病人。

幼年型慢性關節炎

與methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度幼年型慢性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕藥物（包括一種腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑）反應不良或耐受性不佳的6歲或6歲以上兒童病人。
*ORENCIA未於6歲以下的兒童進行任何研究。

重要用藥限制

不可與其他強效免疫製劑（例如生物性疾病修飾抗風濕藥物(bDMARDs)、Janus激酶抑制劑(JAK inhibitor)）同時使用。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥品必須由對類風濕性關節炎具有診斷與治療經驗的專科醫師進行起始治療與監督。
若對於abatacept的治療六個月內仍未出現療效，後續的治療應重新考慮。

成人類風濕性關節炎

依表1之建議劑量以持續30分鐘靜脈輸注方式治療。開始給藥後，ORENCIA應在第一次輸注後的第2及4週後給藥，此後每4週給藥一次。

表1： ORENCIA劑量^a

病人體重	劑量	所需瓶數 ^b
<60 kg	500 mg	2
60至100 kg	750 mg	3
>100 kg	1000 mg	4

^a 大約10mg/kg

^b 每瓶內含有250 mg的 abatacept。

當與其他DMARDs、corticosteroids、salicylates、nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAID)或止痛劑併用時，不需調整劑量。

成人乾癬性關節炎

依表1之建議劑量以持續30分鐘靜脈輸注方式治療。開始給藥後，ORENCIA應在第一次輸注後的第2及4週後給藥，此後每4週給藥一次。

小兒病人

幼年型慢性關節炎

對於6至17歲且體重未達75 kg的幼年型慢性關節炎病人，ORENCIA的建議劑量為10 mg/kg，並於每次投藥根據病人體重計算劑量。兒童病人的體重達到75 kg或以上時，則按照成人劑量處方給藥。但最大劑量不能超過1000 mg。投予時須採靜脈輸注方式持續30分鐘，開始給藥後，ORENCIA應在第一次輸注後的第2及4週後給藥，此後每4週給藥一次。

ORENCIA尚未於六歲以下孩童進行安全性與有效性的研究，因此，ORENCIA不建議使用於六歲以



111.11.28

下孩童。

忘記用藥

如果病人忘記注射ORENCIA且在預定日期後的3天內，應指示病人立即注射遺漏的劑量並維持原來的包裝使用時程。
如果忘記用藥已經超過3天，應依據醫師判斷(病人的狀況、疾病活動度狀態等)指示病人注射下一次劑量的時間。

3.2 調製方式

準備事項與投藥指示

使用無菌技術。

ORENCIA是凍晶粉末，裝在無防腐劑的單次使用小瓶內。每支ORENCIA小瓶提供250 mg的 abatacept。每支小瓶的ORENCIA粉末只能使用每支小瓶所附不含矽膠的拋棄式注射筒和18-21號注射針，以10毫升(mL)無菌注射用水(USP級)配製成注射溶液。配製後，瓶內的abatacept濃度為25 mg/mL。如果不小心中含矽膠的注射筒配製ORENCIA粉末，溶液會出現一些半透明粒子。任何以含矽膠的注射筒準備的溶液都要丟棄。

配製時，為了使ORENCIA溶液形成的泡沫減至最少，應該輕輕旋轉小瓶直到內容物完全溶解，避免長時間或劇烈的攪動，不可搖搖。凍晶粉末一旦完全溶解，小瓶應該用注射針排氣使泡沫消散。配好的溶液應該是無色至淡黃色的澄清溶液，若有不透明粒子、變色或其他異物，請勿使用。

1. 配製ORENCIA粉末時，剷除小瓶的掀蓋式瓶蓋，用酒精棉擦拭頂端，將注射針插入小瓶橡膠瓶塞的中央，並且沿著玻璃小瓶的內壁注入無菌注射用水(USP級)。如果小瓶沒有真空，請勿使用，輕輕旋轉小瓶，直到內容物完全溶解。
2. 凍晶粉末一旦完全溶解，小瓶應該用注射針排氣使泡沫消散。配製後，一毫升溶液含有25 mg (250 mg/10 mL)。
3. 配好的ORENCIA溶液必須按照下列步驟進一步稀釋到100 mL。對應病人所需的ORENCIA配製溶液量，從100 mL輸注藥袋或藥瓶內抽出等量的0.9% Sodium Chloride Injection (USP級)，使用同一支小瓶隨附的不含矽膠拋棄式注射筒，將配好的ORENCIA溶液慢慢加入輸注藥袋或藥瓶中，輕輕混合，不要搖晃藥袋或藥瓶。依據您加入的劑量，藥袋或藥瓶中的abatacept最終濃度會隨之不同，但不會超過10 mg/mL。小瓶中未使用的部分必須立即丟棄。
4. 給藥前，應用肉眼檢查ORENCIA溶液有無粒子或變色。如果看到粒子或變色，就應該丟棄該溶液。
5. 完全稀釋過的ORENCIA溶液全部應以30分鐘的時間給藥，並且必須使用輸注組合和無菌、無致熱原、低蛋白質結合過濾網(孔径0.2 µm至1.2 µm)給藥。
6. 完全稀釋過的ORENCIA溶液必須在配製ORENCIA小瓶後24小時以前輸注完畢。完全稀釋過的ORENCIA溶液，使用前可於室溫儲存或2至8°C (36至46°F)冷藏。
7. ORENCIA不可與其他藥品經由同一條靜脈輸注管線同時輸注。ORENCIA與其他藥品同時給藥的物理或生化相容性尚未經研究評估。

3.2.1 不相容性

由於未進行過相容性試驗，本藥品不得與其他藥品混用。ORENCIA 不可與其他藥品經由同

一條靜脈輸注管線同時輸注。

ORENCIA 不應配合矽膠注射器使用(參閱第 3.2.2 節)。

3.2.2 處理及棄置特殊注意事項

應遵循優良臨床實務，尤其是無菌操作方面的規定，進行配製及稀釋。

配製

1. 決定需要的劑量及 ORENCIA 藥瓶數量(參閱第 3 節)。
2. 在無菌狀況下，使用每個藥瓶隨附的不含矽膠拋棄式注射器(參閱第 3.2.1 節)和 18-21 號注射針，以 10 mL 注射用水配製每個藥瓶。
 - 剷除小瓶的掀蓋式瓶蓋，用酒精棉擦拭頂端。
 - 將注射針插入小瓶橡膠瓶塞的中央，並且沿著玻璃小瓶的內壁注入注射用水。
 - 如果小瓶沒有真空，請勿使用。
 - 將 10 mL 的注射用水注入藥瓶後，請移除注射器和注射針。
 - 為了使 ORENCIA 溶液形成的泡沫減至最少，應該輕輕旋轉小瓶直到內容物完全溶解，請勿搖晃。避免長時間或劇烈的攪動。
 - 粉末一旦完全溶解，小瓶應該用注射針排氣使泡沫消散。
 - 配製後應為無色至淡黃色的澄清溶液。若有不透明顆粒、變色或其他異物，請勿使用。

稀釋

3. 配製後必須立即進一步將濃縮液以 9 mg/mL (0.9%) 的注射用氯化鈉溶液稀釋到 100 mL。
 - 從 100 mL 的輸液袋或輸液瓶，抽出相當於配製後藥瓶容量的 9 mg/mL (0.9%) 注射用氯化鈉溶液。
 - 使用每個藥瓶隨附的不含矽膠拋棄式注射器，將每個藥瓶的配製後 ORENCIA 溶液緩慢加入輸液袋或輸液瓶。
 - 輕輕混合，依據您加入的活性物質數量，藥袋或藥瓶中的 abatacept 最終濃度會隨之不同，但不會超過 10 mg/mL。
 - 藥瓶中未使用的部分，必須立即適當當地規範棄置。
4. 在無菌狀況下配製和稀釋時，ORENCIA 輸注溶液可立即使用，或冷藏儲存於 2°C 到 8°C，可在 24 小時內使用。給藥前，應用肉眼檢查 ORENCIA 溶液有無顆粒或變色。如果看到顆粒或變色，就應該丟棄該溶液。完全稀釋過的 ORENCIA 溶液全部應以 30 分鐘的時間給藥，並且必須使用輸注組合和無菌、無致熱原、低蛋白質結合過濾網(孔径 0.2 µm 至 1.2 µm)給藥。
 - 請勿保存輸注溶液的未使用部分，不得重複使用。
 - 未使用的藥品或廢棄物，應適當當地規範棄置。

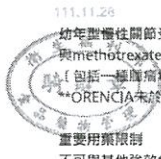
3.3 特殊族群用法用量

老年人

不需調整劑量。

腎、肝功能不全病人

ORENCIA尚未對於這些病人族群進行研究，因此無建議使用劑量。





使用方式

每一小瓶的ORENCIA 250mg必須以10毫升的注射用水配製，並使用盒內所附不含矽膠的注射筒在靜脈輸注前，配製溶液必須進一步以9mg/ml (0.9%) Sodium Chloride注射用溶液稀釋到100 ml (請見“準備事項與投藥指示”)。

4 禁忌

對其中有效成分或第 1.2 節所列任何賦形劑過敏。

嚴重或無法控制的感染，包括敗血症和伺機性感染 (參閱第 5 節)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

肺結核與肝炎等事項已列入我國風險管理計劃，相關細節請參考ORENCIA風險管理計劃。使用ORENCIA與B型肝炎帶原者(例如B型肝炎表面抗原呈陽性)的B型肝炎(HBV)再活化有關聯性。曾有感染慢性C型肝炎的病人於接受ORENCIA治療時發生C型肝炎惡化的報告。因此，開始ORENCIA治療前，應進行包括HBV及HCV在內的病毒篩檢，建議HBV帶原者或者患有活動性HBV或HCV感染症的病人，在開始ORENCIA治療前，應與具有肝炎治療專長的醫師，就肝炎進一步的醫療處置進行諮詢。未接受有效抗病毒藥物治療之活動性HBV或HCV感染症病人，不建議用ORENCIA治療。對於需用ORENCIA治療的HBV帶原者或HCV慢性病人，應於整個治療期間密切監視其活動性HBV與HCV的實驗室徵兆，並視需要給予有效的抗病毒藥物治療。

肺結核

- 1. 建議用藥前之篩檢與用藥後之追蹤，除了Tuberculin skin test外，應再納入QuantiferON test；另Tuberculin skin test結果應下修至以≥5mm者為陽性，陽性者應接受胸部X光、痰液acid fast stain及分枝桿菌培養等測試
2. 所有接受本品治療病人，應每半年執行一次胸部X光及QuantiferON test；若發現有陽性情況發生，即應依前述規範執行風險管控。

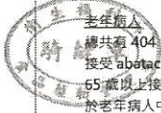
併用 TNF 抑制劑

Abatacept 併用 TNF 抑制劑的經驗有限 (參閱第 12 節)。在安慰劑對照臨床試驗中，相較於 TNF 抑制劑併用安慰劑治療病人，接受 TNF 抑制劑併用 abatacept 的病人整體上發生較多感染和嚴重感染 (參閱第 7 節)。不建議同時使用 abatacept 與 TNF 抑制劑進行治療。

由 TNF 抑制劑治療改為使用 ORENCIA 治療時，應監測病人有無感染的徵兆 (參閱第 12 節「試驗 VII」)。

過敏反應

在臨床試驗中，少數病人於施用 abatacept 後出現過敏性反應。這些試驗都不需預先給藥預防過敏反應 (參閱第 8 節)。首次輸注後可能會發生過敏性反應或類過敏性反應，有可能危及生命。在上市後的經驗中，曾有一例於首次輸注 ORENCIA 後發生致命性過敏反應的通報。若出現任何嚴重過敏反應，應立即停止使用靜脈或皮下 ORENCIA 治療，並提供適當治療，且應永遠禁用。



老年病人

總共有 404 名 65 歲 (含) 以上的病人，包括 67 名 75 歲 (含) 以上的病人，在安慰劑對照臨床試驗接受 abatacept 的治療；這些病人和較年輕病人觀察到的療效類似。相對於安慰劑對照組，在 65 歲以上接受 abatacept 治療的病人中，嚴重感染和惡性腫瘤的發生率高於 65 歲以下病人。由於老年病人中感染與惡性腫瘤的發生率通常比較高，因此治療老年病人時應小心 (參閱第 8 節)。

自體免疫過程

理論上 abatacept 治療可能增加成人和兒童病人自身免疫過程的風險，例如多發性硬化症的惡化。在安慰劑對照臨床試驗中，相對於安慰劑，abatacept 治療並未導致自體抗體形成增加，例如抗核抗體和抗 dsDNA 抗體 (參閱第 8 節和 10.3 節)。

血糖檢測

含有麥芽糖的注射劑可能會干擾使用含有葡萄糖脫氫酶 pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) 試紙的血糖監測器的檢測讀數，以 GDH-PQQ 為依據的血糖監測系統可能會與 ORENCIA 所包含的麥芽糖產生反應，造成輸注當天的血糖讀數假性升高。應指導需要監測血糖的病人，接受 ORENCIA 治療時，考慮採用不會與麥芽糖交互作用的方法監測血糖，例如以葡萄糖脫氫酶於醌醇噁啉二核苷 (GDH-NAD)、葡萄糖氧化酶，或葡萄糖己糖醇酶 (hexokinase) 為依據的檢驗方法。

靈控制熱攝取量的病人

本藥品最大劑量 4 瓶中 (每瓶 0.375 mmol 或 8.625 mg 的鈉) 含鈉 1.5 mmol (或 34.5 mg)，治療飲食必須控制鈉攝取量的病人時，請將此納入考量。

5.3 操作機械能力

依據 abatacept 的作用機轉，預期對駕駛及操作機械的能力沒有影響。然而，已知頭暈和視力降低分別是 ORENCIA 治療病人的常見和少見不良反應，因此如果病人出現這些症狀，應避免駕駛及操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無 abatacept 使用於懷孕婦女的充分資料。在臨床前胚胎-胎兒發育試驗中，AUC (時間濃度曲線下面積) 最高為人類劑量 10 mg/kg 的 29 倍時，未觀察到不良作用。在大鼠的產前和產後發育試驗中，AUC 相當於人類 10 mg/kg 劑量的 11 倍時，觀察到免疫功能的有限變化 (參閱第 10.3 節)，除非絕對必要，ORENCIA 不應用於孕婦。

懷孕婦女接受 abatacept 治療時，abatacept 會經由胎盤進入嬰兒的血清，可能導致這些嬰兒的感染風險增加。嬰兒在子宮內暴露到 abatacept 時，接種活疫苗的安全性仍未知。懷孕的母親接受最後一次 abatacept 治療 14 週內，不建議對其子宮內暴露到 abatacept 的嬰兒施打活疫苗。

6.2 哺乳

Abatacept 會分泌至大鼠的乳汁中，目前尚不清楚 abatacept 是否會分泌至人類的乳汁，無法排除對新生兒/嬰兒可能有風險。在 abatacept 治療期間直到最後一次治療後最多 14 週內，應



ORENCIA

對免疫系統的影響

ORENCIA 為影響免疫系統的藥物，可能影響病人對感染和惡性腫瘤的防禦力，並影響疫苗接種反應。

ORENCIA 併用生物免疫抑制劑或免疫調節劑，可能增強 abatacept 對免疫系統的作用 (參閱第 7 節)。

感染

Abatacept 治療曾發生嚴重感染病例，例如敗血症和肺炎 (參閱第 8 節)，其中包括感染致死。許多嚴重感染曾發生於併用免疫抑制劑治療的病人，除了潛在疾病因素，這類治療可能導致病人更易發生感染。病人處於活動性感染時，應等到感染獲得控制時再考慮進行 ORENCIA 治療。對於有復發性感染病史或潛在疾病，因而可能較容易發生感染的病人，醫師在考慮使用 ORENCIA 時應格外謹慎。若病人在使用 ORENCIA 期間發生新的感染，應進行嚴密監測，如果是嚴重的感染，應停止 ORENCIA 治療。

在關鍵的安慰劑對照試驗中沒有結核病增加的情況；然而在開始 ORENCIA 治療之前，所有病人應接受結核病篩檢。目前尚不清楚 ORENCIA 用於有潛伏性結核病感染者的安全性。接受 ORENCIA 治療的病人曾發生結核病 (參閱第 8 節)。開始 ORENCIA 治療之前，病人應接受潛伏性結核病篩檢，並應參照現有的醫療指引。

抗風濕病療法會伴隨 B 型肝炎再活化，因此，在開始以 ORENCIA 治療之前，應依據現行準則進行病毒性肝炎篩檢。

使用免疫抑制治療 (例如 ORENCIA) 可能與進行性多病灶腦白質病 (PML) 有關。如果 ORENCIA 治療期間疑似出現 PML 神經學症狀，應停止使用 ORENCIA，並提供適當的診斷措施。

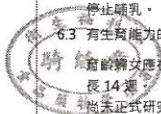
惡性腫瘤

在安慰劑對照臨床試驗中，接受 abatacept 和安慰劑的病人，惡性腫瘤發生率分別為 1.2% 及 0.9% (參閱第 8 節)。這些臨床試驗排除已知罹患惡性腫瘤的病人。在小鼠的致癌性試驗中，淋巴瘤和乳腺癌的發生率增加，目前尚不清楚此項結果的臨床意義 (參閱第 10.3 節)。Abatacept 在人類發生惡性腫瘤 (包括淋巴瘤) 中可能扮演的角色，目前也還不明確。接受 ORENCIA 治療的病人，曾發生非黑色素皮膚癌 (參閱第 8 節)。建議所有病人進行定期皮膚檢查，尤其是具有皮膚癌風險因子的病人。

疫苗接種

接受 ORENCIA 治療的病人可同時接受疫苗接種，但活疫苗除外。活疫苗不可與 abatacept 同時投予，也不能在停用 ORENCIA 後的 3 個月內使用。ORENCIA 等影響免疫系統的藥物，可能鈍化某些疫苗接種的有效性。

建議幼年型慢性關節炎病人在開始接受 ORENCIA 治療前，先按照現行之疫苗施打指引，完成所有疫苗接種 (參閱第 7 節)。



停止哺乳

6.3 有生育能力的女性與男性

育齡婦女應在 ORENCIA 治療期間使用有效的避孕方法，並持續至最後一次 abatacept 治療後最長 14 週。

尚未正式研究關於 abatacept 對人類生育能力的潛在影響。

在大鼠方面，abatacept 對雄性或雌性的生育力皆無不良影響 (參閱第 10.3 節)。

7 交互作用

併用 TNF 抑制劑

Abatacept 併用 TNF 抑制劑的經驗有限 (參閱第 12 節)。雖然 TNF 抑制劑不影響 abatacept 的清除率，在安慰劑對照臨床試驗中，相較於單獨使用 TNF 抑制劑的病人，接受 TNF 抑制劑併用 abatacept 的病人整體上發生較多感染和嚴重感染，因此，不建議 ORENCIA 併用 TNF 抑制劑。

併用其他藥物

族群藥物動力學分析未檢測到 methotrexate、NSAID 和皮質類固醇對 abatacept 的清除率有任何影響 (參閱第 11 節)。併用 abatacept、sulfasalazine、hydroxychloroquine 或 leflunomide，已確認沒有重大的安全問題。

併用其他影響免疫系統的藥物或接種疫苗

ORENCIA 併用生物免疫抑制劑或免疫調節劑，可能增強 abatacept 對免疫系統的作用。目前沒有足夠的證據能評估 ORENCIA 併用 anakinra 或 rituximab 的安全性和療效 (參閱第 5 節)。

疫苗接種

活疫苗不可與 abatacept 同時投予，也不能在停用 ORENCIA 後的 3 個月內使用。目前並無資料顯示，接種活疫苗者會繼發性傳染接受 ORENCIA 治療的病人。影響免疫系統的藥物，包括 ORENCIA，可能鈍化某些疫苗接種的有效性 (參閱第 5 和 6 節)。

關於免疫反應影響的探索性試驗中，曾評估 abatacept 對健康受試者接種疫苗後的抗體反應，以及對 RA 病人接種流感疫苗和肺炎球菌疫苗後的抗體反應，顯示 abatacept 可能使免疫反應的有效性鈍化，但不會顯著抑制發展出臨床意義或免疫反應陽性的能力。

Abatacept 曾在一項開放標記試驗中，以施打 23 價肺炎球菌疫苗的新風濕性關節炎病人為對象進行評估。接種肺炎球菌疫苗後，接受 abatacept 治療病人 (62/112) 大多數可達到適當的免疫反應，對肺炎球菌多醣體疫苗的抗體效價增加至少 2 倍。

開放標記試驗中，也曾以施打季節性三價流感疫苗的新風濕性關節炎病人為對象，評估過 abatacept。接種流感疫苗後，119 名接受 abatacept 治療且在基準點沒有保護性抗體的病人中，73 人達到適當的免疫反應，對三價流感疫苗的抗體效價增加至少 4 倍。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

成人不良反應

類風濕性關節炎之安全性資料摘要

安惠劑對照臨床試驗 (2,653 名病人接受 abatacept, 1,485 人接受安慰劑) 曾探討過 abatacept 用於活動性類風濕性關節炎病人。在安慰劑對照臨床試驗中, abatacept 病人的不良反應 (AR) 發生率為 49.4%。安慰劑為 45.8%。接受 abatacept 治療的病人中, 最常見的不良反應 (≥ 5%) 是頭痛、噁心、上呼吸道感染(包括鼻竇炎)。因不良反應而中斷治療的病人比例, abatacept 治療的病人為 3.0%。接受安慰劑的病人為 2.0%。

乾重性關節炎之安全性資料摘要

兩項安慰劑對照臨床試驗 (341 名病人接受 abatacept, 253 人接受安慰劑) 曾探討過 abatacept 用於活動性乾重性關節炎病人 (參閱第 12 節)。在較大型 PsA-II 試驗的 24 週安慰劑對照期內, abatacept 和安慰劑治療組發生不良反應的病人比例相近 (分別為 15.5% 和 11.4%)。24 週安慰劑對照期間, 任一治療組皆未出現發生率 ≥ 2% 的不良反應。PsA-I 和 PsA-II 試驗之間的整體安全性特性相近, 且與類風濕性關節炎的安全性一致 (表 2)。

不良反應列表

表 2 為在臨床試驗觀察到以及上市後經驗中的不良反應, 並依系統器官類別和發生率列出。採用以下類別: 極常見 (≥ 1/10); 常見 (≥ 1/100 至 < 1/10); 少見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100); 罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1,000); 極罕見 (< 1/10,000)。各頻率組別中, 不良反應依嚴重程度遞減排列。

表 2: 不良反應

Table with 2 columns: 不良反應 (Adverse Reaction) and 發生率 (Frequency). Rows include: 感染及寄生蟲 (Infections and parasitoses), 良性、惡性、不明腫瘤 (包 括囊腫及息肉) (Benign, malignant, and unknown tumors (including cysts and polyps)), 血液及淋巴系統異常 (Hematologic and lymphatic system abnormalities).

全身性異常及注射部位症 常見 倦怠、無力 少見 類流感疾病、體重增加

特定不良反應之說明

感染

在安慰劑對照臨床試驗中, 接受 abatacept 治療的病人, 至少可能與治療相關的感染發生率為 22.7%。安慰劑為 20.5%。

接受 abatacept 的病人, 至少可能與治療相關的嚴重感染發生率為 1.5%。安慰劑為 1.1%。接受 abatacept 和安慰劑治療組之間的嚴重感染型態相似(參閱第 5 節)。

在雙盲試驗中, 接受 abatacept 治療病人的嚴重感染發生率 (95% CI) 為每 100 病人年 3.0 (2.3, 3.8) 例, 而接受安慰劑治療病人為每 100 病人年 2.3 (1.5, 3.3) 例。

在臨床試驗累計期中, 20,510 病人年期間接受 abatacept 治療的 7,044 名病人中, 嚴重感染的發生率為每 100 病人年 2.4 例, 年發生率維持穩定。

惡性腫瘤

在安慰劑對照臨床試驗中, 接受 abatacept 治療病人有 1.2% (31/2,653) 發生惡性腫瘤。接受安慰劑治療病人為 0.9% (14/1,485)。接受 abatacept 治療病人的惡性腫瘤發生率為每 100 病人年 1.3 (0.9, 1.9) 例, 而接受安慰劑治療病人為每 100 病人年 1.1 (0.6, 1.9) 例。

在臨床試驗累計期中, 21,011 病人年期間接受 abatacept 治療的 7,044 名病人中 (當中超過 1,000 名病人接受 abatacept 治療五年以上), 惡性腫瘤的發生率為每 100 病人年 1.2 (1.1, 1.4) 例, 年發生率維持穩定。

在安慰劑對照試驗中, 最常見的惡性腫瘤為非黑色素皮膚癌; 接受 abatacept 治療病人為每 100 病人年 0.6 (0.3, 1.0) 例, 接受安慰劑治療病人為每 100 病人年 0.4 (0.1, 0.9) 例, 而累計期中為每 100 病人年 0.5 (0.4, 0.6) 例。

在安慰劑對照臨床試驗中, 最常見的器官癌症為肺癌。接受 abatacept 治療病人為每 100 病人年 0.17 (0.05, 0.43) 例, 接受安慰劑治療病人為每 100 病人年 0 例, 而累計期中為每 100 病人年 0.12 (0.08, 0.17) 例。最常見血液學惡性腫瘤為淋巴瘤。接受 abatacept 治療病人為每 100 病人年 0.04 (0, 0.24) 例, 接受安慰劑治療病人為每 100 病人年 0 例, 而累計期中為每 100 病人年 0.06 (0.03, 0.1) 例。

輸注相關反應

免疫系統異常

少見 過敏

精神異常

少見 憂鬱、焦慮、睡眠障礙 (包括失眠)

神經系統疾病

常見 頭痛、暈眩 少見 偏頭痛、感覺異常

眼睛異常

結膜炎、眼睛乾澀、視力減退 少見

耳部及內耳迷路異常

少見 眩暈

心臟疾病

少見 心悸、心搏過速、心搏過緩

血管異常

常見 高血壓、血壓升高 少見 低血壓、熱潮紅、潮紅、血管炎、血壓降低

呼吸、胸腔及縱膈腔異常

常見 咳嗽 少見 慢性阻塞性肺病急性惡化、支氣管痙攣、哮喘、呼吸困難、喉嚨緊迫 罕見

胃腸異常

常見 腹痛、腹瀉、噁心、消化不良、口腔潰瘍、口內炎、嘔吐 少見 胃炎

肝膽異常

常見 肝功能測試異常 (包括轉胺酶升高)

皮膚及皮下組織異常

常見 皮疹 (包括皮膚炎) 少見 容易瘀青、皮膚乾燥、禿髮、瘙癢、蕁麻疹、乾癬、瘙癢、紅斑、多汗

肌肉骨骼及結締組織異常

關節痛、四肢疼痛 少見

生殖系統及乳房異常

少見 閉經、經血過多

在七項合併靜脈輸注試驗中 (試驗 II、III、IV、V 參閱第 12 節), 急性輸注相關事件 (輸注開始後 1 小時內發生的不良反應) 在接受 abatacept 治療病人中, 比接受安慰劑治療病人更常見 (abatacept 為 5.2%, 安慰劑為 3.7%)。Abatacept 的最常見事件 (1-2%) 為暈眩。

接受 abatacept 治療的病人通報的急性輸注相關事件 (>0.1% 且 ≤ 1%) 包括心肺症狀, 例如低血壓、血壓降低、心搏過速、支氣管痙攣、呼吸困難; 其他症狀包括肌肉痛、噁心、紅斑、潮紅、蕁麻疹、過敏、瘙癢、喉嚨緊迫、胸部不適、發冷、輸注部位外滲、輸注部位疼痛、輸注部位腫脹、輸注相關反應、皮疹。這些反應大多是輕度至中度反應。

雙盲和累計期間的急性過敏仍為罕見, 過敏也很少見。ORENCIA 輸注後 24 小時內, 低血壓、蕁麻疹、呼吸困難等可能與藥品過敏有關的其他反應少見。

接受 abatacept 的病人中, 0.3% 因為急性輸注反應停藥。接受安慰劑治療病人為 0.1%。

慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人的不良反應

在試驗 IV 中, 有 37 名 COPD 病人接受 abatacept 治療, 17 名接受安慰劑。相較於安慰劑, COPD 病人接受 abatacept 時不良反應發生率較高 (分別為 47.1% 和 51.4%)。接受 abatacept 治療的病人, 比接受安慰劑的病人, 更常發生呼吸系統疾病 (分別為 10.8% 和 5.9%), 包括 COPD 急性發作和呼吸困難。接受 abatacept 治療的 COPD 病人, 比接受安慰劑的 COPD 病人, 更常發生嚴重的不良反應 (5.4% 比 0%)。包括 COPD 急性發作 (1/37 名病人 [2.7%]) 和支氣管炎 (1/37 名病人 [2.7%])。

自體免疫過程

相對於安慰劑, abatacept 治療並未導致自體抗體形成增加, 例如抗核抗體和抗 dsDNA 抗體。

在雙盲期間, 接受 abatacept 治療病人的自體免疫疾病發生率為每 100 病人年 8.8 (7.6, 10.1) 例。接受安慰劑治療病人為每 100 病人年 9.6 (7.9, 11.5) 例。累計期中接受 abatacept 治療病人的發生率為每 100 病人年 3.8 例。累計期間研究適應症以外, 最常見自體免疫相關疾病為乾癬、類風濕性結節、薛格氏症候群 (Sjogren's syndrome)。

免疫原性

曾使用酵素連結免疫吸附分析法 (ELISA) 檢測 abatacept 抗體。評估對象為接受 abatacept 治療最多 8 年的 3,985 名類風濕性關節炎病人。3,877 名病人中有 187 人 (4.8%) 於治療期間產生 abatacept 抗體。停藥後 (施打最後一劑 42 天以後) 評估 1,888 名病人的 abatacept 抗體。其中 103 人 (5.5%) 的血清反應為陽性。

使用確定帶有 CTLA-4 結合活性的樣本, 檢測是否存在中和抗體。在 48 名可評估病人中, 22 人證實具有中和抗體。中和抗體形成所代表的潛在臨床意義尚不清楚。

總體而言, 生成抗體與臨床反應或不良事件間沒有明顯關聯性。然而, 產生抗體的病人人數太少, 因此尚無法明確評估。由於免疫原性分析的產品特异性, 不適合與其他產品的抗體發生率進行比較。

藥理學類別相關安全資訊

Abatacept 是第一種選擇性共同刺激調節劑，相較於 infliximab 的相關安全性資訊的臨床試驗摘要於 12 節。

幼年型慢性關節炎兒童病人的不良反應

共有 190 位 6 至 17 歲的多發性幼年型慢性關節炎兒童病人參與 ORENCIA 試驗 (參閱第 12 節)。在為期 4 個月的試驗開放標記導入期間，不良反應型態及頻率與成人類似 (表 2)，但下列各項例外：

常見：上呼吸道感染 (包括鼻竇炎、鼻咽炎、鼻炎)、耳炎 (中耳炎和外耳炎)、血尿、發熱。

特定不良反應之說明

感染

感染是幼年型慢性關節炎最常見的不良反應，感染型態與門診兒童族群中常見的類型相符。在 abatacept 靜脈注射或皮下注射的治療初期 4 個月期間，409 名幼年型慢性關節炎病人中，最常見的不良反應有鼻咽喉炎 (3.7%) 和上呼吸道感染 (2.9%)。在 abatacept 治療初期的 4 個月期間，曾通報 2 例嚴重感染 (水痘和敗血症)。

輸注相關反應

此試驗接受 ORENCIA 的治療的 190 名幼年型慢性關節炎病人中，1 名 (0.5%) 病人因為非連續輸注反應而停藥。包含支氣管痙攣和蕁麻疹。A、B、C 階段發生急性輸注相關反應的頻率分別為 4%、2%、4%，且通報的反應型態與成人相符。

免疫原性

曾針對反覆使用 ORENCIA 治療的多發性幼年型慢性關節炎病人，利用酵素連結免疫吸附分析法 (ELISA) 檢測可直接對抗整個 abatacept 分子或可對抗 abatacept 之 CTLA-4 部分的抗體。病人在 A 階段接受 abatacept 治療時的血清陽性率為 0.5% (1/189)；B 階段為 13.0% (7/54)；而 C 階段為 12.8% (19/148)。對於 B 階段隨機分配至安慰劑組的病人 (因此停用治療最多 6 個月)，血清陽性率為 40.7% (22/54)。抗 abatacept 抗體通常僅短暫存在，且效價極低。未併用 methotrexate (MTX) 似乎與 B 階段安慰劑組病人的血清陽性率較高無關。抗體的存在與不良反應或輸注反應無關，也和療效或血清 abatacept 濃度變化無關。於雙盲期間停用 ORENCIA 治療 6 個月的 54 名病人，重新開始 ORENCIA 治療時並未發生輸注反應。

長期延時期

在開放標記延時期繼續治療時，不良反應型態與成人病人相近。幼年型慢性關節炎試驗的延時期 (開放標記延時期) 診斷罹患多發性硬化症。

在幼年型慢性關節炎試驗的長期延時期 (皮下注射試驗 20 個月、靜脈注射試驗 5 年)、6 至 17 歲病人的安全性與成人病人相近。在接受靜脈注射的幼年型慢性關節炎試驗延時期，有一位病人診斷出多發性硬化症。在接受皮下注射的幼年型慢性關節炎試驗的 20 個月延時期，曾通報一例嚴重感染 (四肢膿瘍)。年齡介於 2 至 5 歲。

在一系列體外試驗中，並未觀察到 abatacept 具有致突變作用或誘發作用。在小鼠致毒性試驗中，惡性淋巴瘤和 (雌性) 乳腺癌發生率增加。接受 abatacept 治療小鼠的淋巴瘤和乳腺癌發生率增加，可能分別和長期免疫調節劑、鼠類白血病病毒及小鼠乳腺癌病毒的控制降低有關。在食蟹猴的一年期毒性試驗中，abatacept 並未造成任何顯著毒性。可逆性藥理作用包括血清 IgG 短暫性降低減少與脾臟及/或淋巴結生發中心 (germinal centres) 出現程度至重度的淋巴耗竭 (lymphoid depletion)。在試驗期間，雖然在免疫功能受到抑制的猴子身上，發現已知會導致此類淋巴瘤或癌前形態變化的淋巴結腫瘤 (lymphocryptovirus)，但並未觀察到發生這些變化的證據。目前並不清楚這些發現與臨床使用 abatacept 的關聯性。

在大鼠方面，abatacept 對雄性或雌性的生育力皆無不良影響。對於小鼠、大鼠和兔子，曾以高達人類 10 mg/kg 劑量的 20 到 30 倍之劑量，進行過胎胎-胎兒發育試驗，而後並未觀察到不良作用。依據 AUC，大鼠和兔子的 abatacept 暴露量高達人類 10 mg/kg 暴露量的 29 倍。研究證實 abatacept 會透過大鼠和兔子的胎盤。在大鼠的 abatacept 產前和產後發育試驗中，給予高達 45 mg/kg 劑量 abatacept 之母鼠的幼崽，並未出現不良作用。依據 AUC，約為人類 10 mg/kg 暴露量的 3 倍。在 200 mg/kg 劑量下，依據 AUC，約為人類 10 mg/kg 暴露量的 11 倍。觀察到免疫功能出現有限改變 (在此劑量下評估的雌性幼崽平均 T 細胞相關抗體增加 9 倍，而 10 隻雄性和 10 隻雌性幼崽中，1 隻雌性幼崽出現甲狀腺發炎)。

非臨床試驗與兒童族群使用的關聯性

暴露 abatacept 的大鼠試驗已證實免疫系統異常，包括低發生率的感染導致死亡 (幼年大鼠)。此外，暴露 abatacept 的幼年及成年大鼠，經常出現甲狀腺和胰臟發炎；幼年大鼠似乎對甲狀腺的淋巴球發炎更敏感。成年小鼠和猴子的試驗則未顯示類似的發現。幼年大鼠中出現何種慢性感染易感性增加，可能與記憶反應發育之前暴露 abatacept 有關。目前並不清楚這些結果與 6 歲以上病人的關聯性。

11 藥物動力學特性

成人類風濕性關節炎

多次靜脈輸注後 (第 1、15、30 天和之後每 4 週)，abatacept 在類風濕性關節炎病人中的藥物動力學，顯示在 2 mg/kg 到 10 mg/kg 的劑量範圍內，C_{max} 和 AUC 隨劑量成比例增加。在 10 mg/kg 下，平均終點半衰期為 13.1 天，介於 8 到 25 天；平均分布體積 (V_{ss}) 為 0.07 L/kg，介於 0.02 到 0.13 L/kg；全身清除率約為 0.22 mL/h/kg。平均穩定狀態谷值濃度約為 25 µg/mL，且平均 C_{max} 濃度約為 290 µg/mL。繼續以 10 mg/kg 每個月授予一次的間隔繼續重複治療的類風濕性關節炎病人並未發生 abatacept 全身性蓄積。

族群藥物動力學分析顯示，abatacept 的清除率有隨體重增加而提高的趨勢。年齡與性別 (以體重校正) 不會影響清除率。Methotrexate、NSAID、皮質類固醇和 TNF 抑制劑不會影響 abatacept 的清除率。未進行過試驗以檢視腎功能不全或肝功能不全對 abatacept 的藥物動力學的影響。

成人乾濕性關節炎

在 PsA-I 中，病人隨機分配在第 1、15、29 天和之後每 28 天，接受靜脈輸注安慰劑或 abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg)、10 mg/kg (10/10 mg/kg)，或兩劑 30 mg/kg 後接受 10 mg/kg (30/10 mg/kg)。這項試驗中，abatacept 的穩定狀態濃度與劑量相關。第 169 天時，3/3 mg/kg 療法的幾何平均 (CV%) C_{min} 為 7.8 mcg/mL (56.3%)。10/10 mg/kg 療法為 24.3 mcg/mL (40.8%)，而 30/10 mg/kg 療法為 26.6 mcg/mL (39.0%)。

在 PsA-II 試驗中，每週一次皮下注射 abatacept 125 mg 後，在第 57 天達到 abatacept 的穩定狀態。第 57 到 169 天的幾何平均 (CV%) C_{min} 分別介於 22.3 (54.2%) 到 25.6 (47.7%) mcg/mL，和先前的 RA 病人所觀察到的結果一樣。PsA 病人的 abatacept 族群藥物動力學分析結果顯示，abatacept 的清除率 (L/h) 也有隨體重增加而升高的趨勢。

兒童族群

6 到 17 歲幼年型慢性關節炎病人施用 abatacept 10 mg/kg 後，abatacept 血清濃度資料的族群藥物動力學分析顯示，針對標準體重標準化時，幼年型慢性關節炎病人中的 abatacept 估計清除率 (40 kg 體重兒童為 0.4 mL/h/kg) 高於成人類風濕性關節炎病人。對於 40 kg 體重兒童，分布體積和排泄半衰期的典型估計值分別為 0.12 L/kg 和 11.4 天。由於幼年型慢性關節炎病人中的體重標準化清除率和平分佈體積較高，abatacept 的預測和觀察全身暴露量低於成人。體重 40 kg 以下病人觀察到的平均 (範圍) 高峰和谷值濃度分別為 204 (66 至 595) µg/mL 和 10.6 (0.15 至 44.2) µg/mL，而體重 40 kg 以上病人分別為 229 (58 至 700) µg/mL 和 13.1 (0.34 至 44.6) µg/mL。

12 臨床試驗資料

成人類風濕性關節炎的臨床療效與安全性

隨機雙盲的安慰劑對照臨床試驗曾評估過 abatacept 的療效與安全性。試驗對象為依據美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 標準診斷，患有活動性類風濕性關節炎 (RA) 的成人病人。試驗 I、II、III、V、VI 的病人必須在隨機分配時，至少有 12 個疼痛關節與 10 個腫脹關節。試驗 IV 並未要求任何特定數目的疼痛或腫脹關節。

試驗 I、II、V 針對使用 methotrexate 反應不良，但仍繼續接受穩定劑量 methotrexate 的病人，評估 abatacept 相較於安慰劑的療效及安全性。此外，試驗 V 探討 abatacept 或 infliximab 相較於安慰劑的安全性及療效。試驗 III 中，針對使用腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑反應不良的病人，評估 abatacept 的療效及安全性。TNF 抑制劑在隨機分配前停用，其他疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARD) 則允許使用。試驗 IV 主要是針對即使接受非生物性/或生物性 DMARD 治療，仍需額外介入治療的活動性類風濕性關節炎病人評估安全性；收錄進入試驗時正在使用的 DMARD 皆可繼續使用。試驗 VI 中，針對未曾使用過 methotrexate (MTX) 治療、類風濕因子 (RF)、抗環瓜氨酸 2 抗體 (Anti-CCP2) 陽性的初期侵蝕性類風濕性關節炎病人 (病程 ≤ 2 年)，隨機分配接受 abatacept 加上 methotrexate 或 methotrexate 加上安慰劑治療。評估 abatacept 的療效及安全性。試驗 SC-II 探討 abatacept 和 adalimumab 的相對療效及安全性。兩者皆採皮下注射方式，未給予靜脈輸注起始劑量但使用背景 MTX。對象為患有中度至重度 RA 且對先前 MTX 療法反應不良的病人。試驗 SC-III 針對具有疾病迅速惡化的不良預後因子 (例如採用 CCP2 分析檢測測定的抗瓜氨酸蛋白抗體 [ACPA+] 和/或 RF+，基準點關節侵蝕)，且不曾接受過 MTX 治療的高活動性初期類風濕性關節炎成人病人，評估 abatacept SC 併用 methotrexate (MTX) 或 abatacept 單一療法相較於 MTX 單一療法。經 12 個月的治療後對於疾病緩解，及完全停藥後之無藥物緩解期持續時間的療效 (平均疾病活動性分數 DAS28-CRP 為 5.4；平均症狀持續時間低於 6.7 個月)。

試驗 I 的病人隨機分配後接受 2 或 10 mg/kg 的 abatacept 或安慰劑，為期 12 個月。試驗 II、III、IV、VI 的病人則於隨機分配後接受固定劑量接近 10 mg/kg 的 abatacept 或安慰劑，為期 12 個月 (試驗 II、IV、VI) 或 6 個月 (試驗 III)。體重 60 公斤以下的病人，abatacept 劑量為 500 毫克，60 至 100 公斤的病人為 750 毫克，超過 100 公斤的病人為 1,000 毫克。試驗 V 的病人隨機分配後接受前述相同固定劑量的 abatacept 或 3 mg/kg infliximab 或安慰劑，治療 6 個月。試驗 V 的 abatacept 和 infliximab 組，額外治療 6 個月。

幼年型慢性關節炎年齡 2 至 5 歲區間的長期安全性資料非常有限，但現有證據對於較年輕的兒童族群並未顯示新的安全性疑慮。在接受皮下注射的幼年型慢性關節炎試驗的 24 個月長期 (4 個月短期加上 20 個月延時期)，通報感染的頻率在 2 至 5 歲年齡層 (87%) 高於 6 至 17 歲年齡層 (68.2%)。這個現象主要是 2 至 5 歲年齡層的非嚴重的上呼吸道感染所致。

通報疑似不良反應

藥品核准後，提報疑似不良反應非常重要，可持續監測藥品效益與風險的平衡。

9 過量

曾經授予高達 50 mg/kg 的劑量，結果並未出現明顯的毒性效應。如果劑量過量，應監測病人是否出現不良反應的徵兆或症狀，並提供適當的症狀治療。

10 藥理特性

藥物治療分類：選擇性免疫抑制劑，ATC 代碼：L04AA24

Abatacept 為一種可溶性融合蛋白，由人類細胞毒性 T 淋細胞相關抗原 4 (Human Cytotoxic T-lymphocyte-associate antigen 4, CTLA-4) 的細胞外區域與人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 經修飾的 Fc 鉸鏈 [hinge]、CH2、及 CH3 區) 部分連結組成，是利用重組 DNA 重組技術在哺乳細胞表現系統中製造而得。

10.1 作用機轉

Abatacept 可選擇性調節關鍵的協同刺激訊號，其有關 T 淋細胞表現 CD28 的完全活化。T 淋細胞的完全活化，需要抗原呈現細胞提供兩個訊號：T 細胞受體識別特異性抗原 (訊號 1)，以及第二個協同刺激訊號。主要的協同刺激路徑是，抗原呈現細胞表面的 CD80 和 CD86 分子，與 T 淋細胞的 CD28 受體結合 (訊號 2)。Abatacept 可專一性結合至 CD80 和 CD86，選擇性抑制此協同刺激路徑。研究顯示，幼椎型 T 淋細胞反應，比記憶型 T 淋細胞反應更易受 abatacept 影響。

體外試驗和動物試驗顯示，abatacept 可調節 T 淋細胞依賴性抗體反應及發炎反應。在體外，abatacept 會減少 T 細胞增生和細胞激素的製造，減弱人類 T 淋細胞活性。Abatacept 會減少 T 淋細胞製造與抗原特異性的腫瘤壞死因子 α (TNFα)、干擾素 γ、介白素-2。

10.2 藥效藥理特性

在 abatacept 的可溶性介白素-2 受體 (T 淋細胞活化的標記) 血清濃度方面，觀察到劑量依賴性降低；血清介白素-6，是類風濕性關節炎中活化的滑膜巨噬細胞和纖維樣膜細胞的產物；類風濕因子，是由漿細胞產生的自體抗體；C 反應蛋白，是發炎的急性期反應物。此外，基質金屬蛋白酶-3 (產生軟骨破壞和組織重塑) 的血清濃度降低，血清中的腫瘤壞死因子 α (TNFα) 也降低。

10.3 臨床前安全性資料



試驗 I、II、III、IV、V、VI、SC-II、SC-III，分別評估 339、638、389、1441、431、509、646、351 名成人病人。

ACR 反應

在試驗 II (對 methotrexate 反應不良的病人)、III (對 TNF 抑制劑反應不良的病人)、VI (未曾使用過 methotrexate 的病人) 中，接受 abatacept 治療的病人達到 ACR 20、50、70 反應的百分比列於表 3。

試驗 II 和 III 中接受 abatacept 治療的病人中，施用第一劑 (第 15 天) 後觀察到相較於安慰劑、ACR 20 反應統計顯著改善，且在整個試驗期間皆維持顯著。試驗 VI 中，第 29 天時觀察到 abatacept 加上 methotrexate 治療的病人，相較於 methotrexate 加上安慰劑治療的病人，ACR 20 反應統計顯著改善，且在整個試驗期間皆維持。試驗 II 中，第 6 個月未達到 ACR 20 反應的病人中，43% 在第 12 個月發生 ACR 20 反應。

表 3：對照試驗中的臨床反應

Table with 4 main columns: 未使用過 MTX, 對 MTX 反應不良, 對 TNF 抑制劑反應不良. Sub-columns include 試驗 VI, 試驗 II, 試驗 III. Rows show ACR 20 and ACR 50 at 15, 3, 6, 12 months.



表 3：對照試驗中的臨床反應

Table with 4 main columns: 未使用過 MTX, 對 MTX 反應不良, 對 TNF 抑制劑反應不良. Sub-columns include 試驗 VI, 試驗 II, 試驗 III. Rows show ACR 70, DAS28-CRP, and clinical response at 12 months.

* p < 0.05, abatacept 相較於安慰劑。
** p < 0.01, abatacept 相較於安慰劑。
*** p < 0.001, abatacept 相較於安慰劑。
† p < 0.01, abatacept 加上 MTX 相較於 MTX 加安慰劑。
‡ p < 0.001, abatacept 加上 MTX 相較於 MTX 加安慰劑。
†† p < 0.05, abatacept 加上 MTX 相較於 MTX 加安慰劑。
a 固定劑量接近 10 mg/kg (參閱第 3 節)。
b 併用的 DMARD 包括下列一種或多種：methotrexate、chloroquine/hydroxychloroquine、sulfasalazine、leflunomide、azathioprine、金製劑、anakinra。
c 主要臨床反應定義為連續 6 個月達到 ACR 70 反應。
d 6 個月後，病人有機會參加開放標記試驗。
e DAS28-CRP 緩解定義為 DAS28-CRP 分數 < 2.6

試驗 I、II、III、VI 的開放標記延申期中，分別在 7 年、5 年、5 年、2 年期間，觀察到



abatacept 治療持續達到 ACR 20、50、70 反應。試驗 I 在第 7 年評估 43 名病人的 ACR 反應，72% 達到 ACR 20 反應，58% 達到 ACR 50 反應，44% 達到 ACR 70 反應。試驗 II 在第 5 年評估 270 名病人的 ACR 反應，84% 達到 ACR 20 反應，61% 達到 ACR 50 反應，40% 達到 ACR 70 反應。試驗 III 在第 5 年評估 91 名病人的 ACR 反應，74% 達到 ACR 20 反應，51% 達到 ACR 50 反應，23% 達到 ACR 70 反應。試驗 VI 在第 2 年評估 232 名病人的 ACR 反應，85% 達到 ACR 20 反應，74% 達到 ACR 50 反應，54% 達到 ACR 70 反應。

其他未包含在 ACR 反應標準內的類風濕性關節炎疾病活性測量，也觀察到 abatacept 的改善大於安慰劑，例如晨間關節僵硬。

DAS28 反應

也使用疾病活性分數 28 (DAS28) 評估疾病活性。試驗 II、III、V、VI 中，相較於安慰劑或活性對照品，DAS 顯著改善。

僅包含成人的試驗 VI 中，第 1 年時，abatacept 加上 methotrexate 組中有 41% 病人達到 DAS28 (CRP) 定義的緩解 (分數 < 2.6)，顯著高於 methotrexate 加上安慰劑組 (23%)，abatacept 組在第 1 年的反應，可在第 2 年期間維持。

在試驗 I 的試驗中，第 2 年達到緩解 (DAS 28 ESR < 2.6) 且在試驗 VI 中使用 abatacept 治療至少 1 年的病人，可參加試驗，試驗中，108 名受試者按 1:1 比例隨機分配，以雙盲方式接受劑量接近 10 mg/kg (ABA 10) 或 5 mg/kg (ABA 5) 的 abatacept，治療 1 年後，透過疾病復發評估緩解維持情況，兩組之間觀察到的病人疾病復發時間和比例類似。

試驗 V：abatacept 或 infliximab 相較於安慰劑
執行一項隨機分配、雙盲試驗，對於 methotrexate 反應不良的病人，評估 abatacept 或 infliximab 相較於安慰劑的安全性及療效 (試驗 V)。主要結果為 abatacept 治療病人相較於安慰劑組，第 6 個月的疾病活性平均變化，之後在第 12 個月以雙盲方式評估 abatacept 和 infliximab 的安全性及療效。試驗的安慰劑對照部分，第 6 個月時 abatacept 和 infliximab 的 DAS28 改善程度高於安慰劑 (p < 0.001)；abatacept 和 infliximab 組之間的結果類似。試驗 V 中的 ACR 反應結果，與 DAS28 分數一致。第 12 個月時，abatacept 組觀察到後續改善。第 6 個月時，abatacept、infliximab 和安慰劑組的感染不良事件發生率分別為 48.1% (75)、52.1% (86)、51.8% (57)，而感染嚴重不良事件發生率分別為 1.3% (2)、4.2% (7)、2.7% (3)。第 12 個月時，abatacept 和 infliximab 組的感染不良事件發生率分別為 59.6% (93)、68.5% (113)，嚴重感染不良事件發生率分別為 1.9% (3)、8.5% (14)。試驗的開放標記階段，可用於評估 abatacept 對於原先隨機分配到 abatacept 的受試者，維持療效的能力，以及對於從 infliximab 改為 abatacept 之受試者的療效反應。持續使用 abatacept 的病人中，第 365 天的平均 DAS28 分數降幅 (-3.06)，可維持到第 729 天 (-3.34)。原先接受 infliximab 之後改為 abatacept 的病人中，第 729 天相較於基準點的平均 DAS28 分數降幅為 3.29，第 365 天為 2.48。

試驗 SC-II：abatacept 相較於 adalimumab
已執行一項隨機分配、單盲 (試驗主持人)、非劣性試驗，對於 methotrexate 反應不良的病人，評估每週一次皮下注射 (SC) abatacept，不使用 abatacept 靜脈輸注 (IV) 起始劑量，相較於每隔一週皮下注射 adalimumab，兩者皆使用背景 MTX 的安全性及療效 (試驗 SC-II)。主要評估指標顯示治療 12 個月後達到 ACR 20 反應之非劣性 (預先定義的 12% 邊界)。abatacept SC 組為 64.8%



(205/318)，adalimumab SC 組為 63.4% (208/328)；治療差異為 1.8% [95% 信賴區間 (CI)：-5.6、9.2]。24 個月期間的反應皆相當。第 24 個月時，abatacept SC 組 59.7% (190/318)，adalimumab SC 組 60.1% (197/328)。Abatacept 和 adalimumab 在第 12 個月和第 24 個月的 ACR 50、ACR 70 數值一致且類似。第 24 個月時，SC abatacept 組和 adalimumab 組的 DAS28-CRP 相較於基準點的調整後平均變化 (標準誤；SE)，分別為 -2.35 (SE 0.08) [95% CI：-2.51, -2.19]、-2.33 (SE 0.08) [95% CI：-2.50, -2.17]。長期變化情況也類似。第 24 個月時，abatacept 組達到 DAS 28 < 2.6 的病人為 50.6% (127/251) [95% CI：44.4, 56.8]，adalimumab 組為 53.3% (130/244) [95% CI：47.0, 59.5]。Abatacept SC 和 adalimumab SC 之間，第 24 個月以 HAQ-DI 測得之相對於基準點改善，以及長期改變情況也類似。

在第一年和第二年時進行安全性及結構性損傷評估，兩組在 24 個月期間，不良反應及整體安全性類似。24 個月後，abatacept 和 adalimumab 治療病人中，分別有 41.5% (132/318)、50% (164/328) 通報發生不良反應，兩組分別有 3.5% (11/318)、6.1% (20/328) 通報發生嚴重不良反應。第 24 個月時，20.8% (66/318) 的 abatacept 病人，及 25.3% (83/328) 的 adalimumab 病人退出試驗。

在試驗 SC-II 的 24 個月期間，接受每週一次 abatacept SC 治療的病人，有 3.8% (12/318) 通報發生嚴重感染，皆未導致退出試驗；每隔一週一次 adalimumab SC 治療組為 5.8% (19/328)，導致 9 位病人退出試驗。

Abatacept SC 和 adalimumab SC 組在第 12 個月的局部注射部位反應發生率分別為 3.8% (12/318)、9.1% (30/328) (p = 0.006)。第 24 個月為 4.1% (13/318)、10.4% (34/328)。在 2 年試驗期間，接受 abatacept SC 和 adalimumab SC 治療的病人中，分別有 3.8% (12/318)、1.5% (5/328) 通報發生輕度至中度的自體免疫疾病 (例如，乾癬、雷諾氏現象、結節性紅斑)。

試驗 SC-III：未曾接受過 methotrexate 治療 RA 病人的疾病緩解
這項隨機分配的雙盲試驗，係針對具有疾病迅速惡化的不良預後因子，且未曾接受過 MTX 治療的高活動性初期類風濕性關節炎成人病人評估使用 abatacept SC 併用 methotrexate (abatacept + MTX)、abatacept SC 單方療法或 methotrexate 單方療法 (MTX 組)。經 12 個月的治療後對於疾病緩解，及完全停藥後之無藥物緩解期持續時間的療效。所有三個治療組 (abatacept 加上 methotrexate 治療組、abatacept 治療組或 methotrexate 治療組) 中，大部分病人完全停藥時會導致疾病復發 (恢復疾病活性) (表 4)。

表 4：試驗 SC-III 中藥物治療結束及停藥期的緩解率

Table with 3 columns: Abatacept SC + MTX (n=119), MTX (n=116), Abatacept SC (n=116). Rows show DAS28-CRP, P value, SDAI clinical response, and Boolean clinical response.

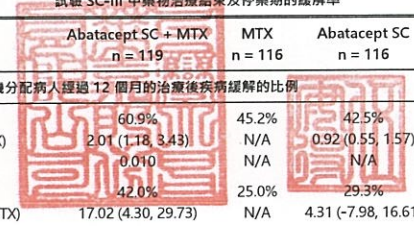


表 4： 試驗 SC-III 中藥物治療結束及停藥期的緩解率

病人人數	Abatacept SC + MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
接受隨機分配病人經過 12 個月的治療後疾病緩解的比例			
估計差異 (95% CI) (相較於 MTX)	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)
接受隨機分配病人在第 12 個月和第 18 個月 (完全停藥後 6 個月) 時疾病緩解的比例			
DAS28-緩解 ^a	14.8%	7.8%	12.4%
勝算比 (95% CI) (相較於 MTX)	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
P 值	0.045	N/A	N/A

^a DAS28 定義的緩解 (DAS28-CRP <2.6)

^b SDAI 指標 (SDAI ≤3)

在試驗 SC-III 中，三個治療組 (abatacept + MTX、abatacept 單一治療、MTX 組) 的安全性大致相似。在 12 個月的治療期間，三個治療組病人中分別有 44.5% (53/119)、41.4% (48/116)、44.0% (51/116) 通報發生不良反應，分別有 2.5% (3/119)、2.6% (3/116)、0.9% (1/116) 通報發生嚴重不良反應。三組病人中分別有 0.8% (1/119)、3.4% (4/116)、0% (0/116) 通報發生嚴重感染。

放射造影反應

試驗 II 和試驗 VI 曾在兩年期間，利用放射影像來評估結構性關節損傷。使用 Sharp 總分 (Genant-modified Total Sharp Score, TSS) 及其項目-侵蝕分數 (erosion score) 和關節空間狹窄分數 (JSN) 評估。

試驗 II 中，abatacept 治療病人的基準點 TSS 中位數為 31.7，安慰劑組為 33.4，如表 5 所示。經過 12 個月的治療後，與安慰劑/methotrexate 相比，abatacept/methotrexate 可減緩結構性損傷的惡化速度。隨機分配到 abatacept 的病人，第 2 年的結構性損傷惡化速率，顯著低於第 1 年 ($p < 0.0001$)。1 年雙盲治療期後進入長期延伸試驗的受試者，全部接受 abatacept 治療，並持續評估放射影像惡化情況，至第 5 年為止。資料使用相較於先前年度門診的總分平均變化，以觀察後隨即分析方式分析。隨機分配到 abatacept 加上 MTX，和安慰劑加上 MTX 的病人，第 1 年到第 2 年的平均變化分別為 0.41、0.74 (n=290, 130)，第 2 年到第 3 年為 0.37、0.68 (n=293, 130)，第 3 年到第 4 年為 0.34、0.43 (n=290, 128)，第 4 年到第 5 年為 0.26、0.29 (n=233, 114)。

表 5： 試驗 II 12 個月期間的平均放射造影變化

參數	Abatacept/MTX n = 391	安慰劑/MTX n = 195	P 值 ^a
Sharp 總分	1.21	2.32	0.012
侵蝕分數	0.63	1.14	0.029
JSN 分數	0.58	1.18	0.009

^a 依據無母數分析。

試驗 VI 中，接受 abatacept 加上 methotrexate 治療的病人，相較於 methotrexate 加安慰劑組，第 12 個月的 TSS 平均變化顯著較低。第 12 個月時，61% (148/242) 的 abatacept 加上 methotrexate 治療病人，和 53% (128/242) 的 methotrexate 加安慰劑病人病情未惡化 (TSS ≤ 0)。連續接受 abatacept 加上 methotrexate 治療 (24 個月) 的病人，相較於初期接受 methotrexate 加上安慰劑 (12 個月)，之後 12 個月改為 abatacept 加上 methotrexate 的病人，結構性損傷惡化幅度較低。進入 12 個月開放標記期的病人中，59% (125/213) 連續接受 abatacept 加上 methotrexate 治療的病人，和 48% (92/192) 一開始接受 methotrexate 並改為併用 abatacept 的病人，未發生惡化。

試驗 SC-III 利用核磁共振造影 (MRI)，來評估結構性關節損傷。根據 abatacept + MTX 組和 MTX 組的平均治療差異，相較於 MTX 組，abatacept + MTX 組病人的結構性關節損傷惡化幅度較低 (表 6)。

表 6： 試驗 SC-III 中的結構性和發炎性 MRI 評估
第 12 個月時 abatacept SC + MTX 組與 MTX 組的平均治療差異 (95% CI)^a

MRI 侵蝕分數	-1.22 (-2.20, -0.25)
MRI 骨炎/骨髓水腫分數	-1.43 (-2.68, -0.18)
MRI 滑膜炎分數	-1.60 (-2.42, -0.78)

^a n = 119, Abatacept SC + MTX 組; n = 116, MTX 組

身體功能反應

試驗 II、III、IV、V、VI 以健康評估問卷功能指數 (HAQ-DI) 問卷測量身體功能改善。試驗 I 則使用修改版的 HAQ-DI。試驗 II、III、VI 的結果列於表 7。

表 7： 對照試驗中的身體功能改善

	未曾使用 Methotrexate		對 Methotrexate 反應不良		對 TNF 抑制劑反應不良	
	試驗 VI	試驗 II	試驗 III	試驗 III	試驗 III	試驗 III
HAQ ^c 失能指數	Abatacept ^a +MTX	安慰劑 + MTX	Abatacept ^a +MTX	安慰劑 + MTX	Abatacept ^a + DMARD ^b	安慰劑 + D MARD ^b
基準點 (平均)	1.7 (n=254)	1.7 (n=251)	1.69 (n=422)	1.69 (n=212)	1.83 (n=249)	1.82 (n=130)
相較於基準點的平均改善						
第 6 個月	0.85 (n=250)	0.68 (n=249)	0.59*** (n=420)	0.40 (n=211)	0.45*** (n=249)	0.11 (n=130)

表 7： 對照試驗中的身體功能改善

	未曾使用 Methotrexate		對 Methotrexate 反應不良		對 TNF 抑制劑反應不良	
	試驗 VI	試驗 II	試驗 III	試驗 III	試驗 III	試驗 III
第 12 個月	0.96 (n=254)	0.76 (n=251)	0.66*** (n=422)	0.37 (n=212)	NA ^e	NA ^e
改善具臨床意義的病人比例 ^d						
第 6 個月	72% ^f	63%	61%***	45%	47%***	23%
第 12 個月	72% ^f	62%	64%***	39%	NA ^e	NA ^e

***p < 0.001, abatacept 相較於安慰劑。

^f p < 0.05, abatacept 加上 MTX 相較於 MTX 加安慰劑

^a 固定劑量接近 10 mg/kg (參閱第 3 節)。

^b 併用的 DMARD 包括下列一種或多種：methotrexate、chloroquine/hydroxychloroquine、sulfasalazine、leflunomide、azathioprine、金製劑、anakinra。

^c 健康評估問卷；0 = 最佳；3 = 最差；20 個問題；8 類：穿衣梳洗、起床、用餐、步行、衛生、取物、握持、活動。

^d HAQ-DI 相較於基準點降低 ≥ 0.3 單位。

^e 6 個月後，病人有機會參加開放標記試驗。

試驗 II 中，第 12 個月達到具臨床意義改善的病人中，88% 在第 18 個月維持反應，85% 在第 24 個月仍維持反應。在試驗 I、II、III、VI 的開放標記期間，身體功能改善分別維持 7 年、5 年、5 年、2 年。

試驗 SC-III 中，在第 12 個月時 abatacept + MTX 組 HAQ 反應連身體功能具臨床意義改善 (HAQ-DI 分數相較於基準點降低 ≥ 0.3) 的病人比例，高於 MTX 組 (分別為 65.5% 和 44.0%；相較於 MTX 組的治療差異為 21.6% [95% CI: 8.3, 34.9])。

健康相關結果及生活品質

試驗 I、II、III 皆於第 6 個月時使用簡式健康調查表 (SF-36) 問卷評估健康相關生活品質。試驗 I 與試驗 II 也在第 12 個月時再評估一次。在這些試驗中，abatacept 相較於安慰劑組，可在 SF-36 的全部 8 個領域 (4 個身體領域：身體功能、身體角色、身體疼痛、全身健康；4 個心理領域：體力、社交功能、情感角色、心理健康) 和身體部分摘要 (PCS) 及心理部分摘要 (MCS)，觀察到具臨床意義和統計顯著的改善。試驗 VI 中，abatacept 加上 methotrexate 組相較於 methotrexate 加上安慰劑組，第 12 個月觀察到 PCS 和 MCS 改善，並在 2 年期間維持。

試驗 VII：Abatacept 用於排除或未排除前 TNF 抑制劑療法之病人的安全性

針對患有活動性 RA，對先前 (排除期至少 2 個月；n = 449) 或目前 (無排除期；n = 597) TNF 抑制劑療法反應不良的病人，進行開放標記 abatacept 加上背景非生物性 DMARD 治療的試驗 (試驗 VII)。主要結果為 6 個月期間的不良事件、嚴重不良事件和退出試驗發生率，在收錄時前或目前使用 TNF 抑制劑的病人之間皆類似，嚴重感染頻率也類似。

成人乾濕性關節炎的臨床療效與安全性

兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗 (PsA-I 和 PsA-II 試驗)，曾評估過 abatacept 用於年滿 18 歲成人病人的療效與安全性。病人即使之前接受過 DMARD 治療，仍發生活動性 PsA (≥ 3 個腫脹關節和 ≥ 3 個痛風關節)，且具有一個直徑至少 2 cm 的符合資格乾癬皮膚病灶。

PsA-I 試驗中，170 名病人在 24 週期間的第 1、15、29 天及之後每 28 天，以雙盲方式接受靜脈輸注安慰劑或 abatacept，接著每 28 天接受開放標記靜脈輸注 abatacept 10 mg/kg，在 24 週期間，病人隨機分配接受安慰劑或 abatacept 3 mg/kg、10 mg/kg，或兩劑 30 mg/kg 後接受 10 mg/kg，不得轉換治療；之後每個月一次接受開放標記靜脈輸注 abatacept 10 mg/kg。試驗期間，病人允許併用穩定劑量的 methotrexate、低劑量皮質類固醇 (相當於 ≤ 10 mg 的 prednisone)、NSAID。

在 PsA-II 試驗中，424 名病人以 1:1 隨機分配，未使用起始劑量情況下，在 24 週期間以雙盲方式接受每週一次皮下注射安慰劑或 abatacept 125 mg，之後每週一次接受開放標記皮下注射 abatacept 125 mg。試驗期間，病人允許同時接受穩定劑量的 methotrexate、sulfasalazine、leflunomide、hydroxychloroquine、低劑量皮質類固醇 (相當於 ≤ 10 mg 的 prednisone)、NSAID。第 16 週時，腫脹及痛風關節數相較於基準點未改善至少 20% 的病人，轉換至每週一次開放標記皮下注射 abatacept 125 mg。

PsA-I 和 PsA-II 的主要療效指標皆為第 24 週 (第 169 天) 達到 ACR 20 反應的病人比例。

臨床反應

表徵及症狀

在試驗 PsA-I (10 mg/kg 靜脈輸注) 和 PsA-II (125 mg 皮下注射) 中，接受建議的 abatacept 劑量而達到 ACR 20、50 或 70 反應的病人百分比，列於下方表 8。

表 8： 試驗 PsA-I 和 PsA-II 中，第 24 週達到 ACR 反應的病人比例

	PsA-I ^a			PsA-II ^{b,c}		
	Abatacept 10 mg/kg 靜脈輸注 N=40	安慰劑 N=42	估計差異 (95% CI)	Abatacept 125 mg 皮下注射 N=213	安慰劑 N=211	估計差異 (95% CI)
ACR 20	47.5%*	19.0%	28.7 (9.4, 48.0)	39.4%*	22.3%	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0%	2.4%	22.7 (8.6, 36.9)	19.2%	12.3%	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5%	0%	12.5 (2.3, 22.7)	10.3%	6.6%	3.7 (-1.5, 8.8)

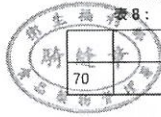


表 8: 試驗 PsA-I 和 PsA-II 中, 第 24 週達到 ACR 反應的病人比例

PsA-I ^a		PsA-II ^{b,c}	
70	7)		9)

^a p<0.05, 相較於安慰劑, 未評估 ACR 50 和 ACR 70 的 p 值。

^b 37% 的病人先前接受過 TNF 抑制劑治療。

^c 61% 的病人先前接受過 TNF 抑制劑治療。

^d 第 16 週時, 疼痛或腫脹關節數改善低於 20% 的病人符合轉換治療標準, 並認為無治療反應。

整體試驗族群中, 在 PsA-I 靜脈輸注 abatacept 10 mg/kg, 或在 PsA-II 皮下注射 125 mg 的病人, 第 24 週時達到 ACR 20 反應的比例顯著高於安慰劑組。兩項試驗中, 不論先前是否接受過 TNF 抑制劑治療, abatacept 相對於安慰劑都可觀察到較高的 ACR 20 反應比例。在規模較小的 PsA-I 試驗中, 未曾使用 TNF 抑制劑的病人, 靜脈輸注 abatacept 10 mg/kg 和安慰劑組的 ACR 20 反應分別為 55.6% 和 20.0%, 而使用過 TNF 抑制劑的病人分別為 30.8% 和 16.7%。在 PsA-II 試驗中, 未曾使用 TNF 抑制劑的病人, 皮下注射 abatacept 125 mg 和安慰劑組的 ACR 20 反應分別為 44.0% 和 22.2% (估計差異 [95% CI] 為 21.9 [8.3, 35.6]), 而使用過 TNF 抑制劑的病人分別為 36.4% 和 22.3% (估計差異 [95% CI] 為 14.0 [3.3, 24.8])。

在 PsA-II 試驗中, 不論是否併用非生物性 DMARD 治療, 皮下注射 abatacept 125 mg 相較於安慰劑, 皆可觀察到較高的 ACR 20 反應比例。未使用非生物性 DMARD 的病人, 皮下注射 abatacept 125 mg 和安慰劑組的 ACR 20 反應分別為 27.3% 和 12.1% (估計差異 [95% CI] 為 15.15 [1.83, 28.47]), 而使用非生物性 DMARD 病人分別為 44.9% 和 26.9% (估計差異 [95% CI] 為 18.00 [7.20, 28.81])。在試驗 PsA-I 和 PsA-II 中, 臨床反應可維持或持續改善長達 1 年。

結構反應

在 PsA-II 試驗中, 皮下注射 abatacept 125 mg 治療組第 24 週放射造影未惡化 (X 光 PsA 改良式 SHS 總分自基準點改變 ≤0) 的比例 (42.7%), 高於安慰劑組 (32.7%) (估計差異 [95% CI] 為 10.0 [1.0, 19.1])。

身體功能反應

在 PsA-I 試驗中, 靜脈輸注 abatacept 組病人第 24 週時 HAQ-DI 分數自基準點降低 ≥0.30 的比例為 45.0%, 安慰劑組為 19.0% (估計差異 [95% CI] 為 26.1 [6.8, 45.5])。在 PsA-II 試驗中, abatacept 組病人 HAQ-DI 自基準點降低至少 ≥0.35 的比例為 31.0%, 安慰劑組為 23.7% (估計差異 [95% CI] 為 7.2 [-1.1, 15.6])。在試驗 PsA-I 和 PsA-II 中, 持續 abatacept 治療皆可維持或改善 HAQ-DI 分數長達 1 年。

在 24 週雙盲期間, abatacept 治療並未觀察到 PASI 分數顯著改變。進入這兩項 PsA 試驗的病人患有輕度至中度乾癬, PsA-I 的 PASI 分數中位數為 8.6, PsA-II 為 4.5。在 PsA-I 試驗中, abatacept 組病人達到 PASI 50 反應的比例為 28.6%, 安慰劑組 14.3% (估計差異 [95% CI] 為 14.3 [-15.3, 43.9])。而 abatacept 組病人達到 PASI 75 反應的比例為 14.3%, 安慰劑組 4.8% (估計差異 [95% CI] 為 9.5 [-13.0, 32.0])。在 PsA-II 試驗中, abatacept 組病人達到 PASI 50 反應的比例為 26.7%, 安慰劑組 19.6% (估計差異 [95% CI] 為 7.3 [-2.2, 16.7])。而 abatacept 組病人達到 PASI



表 9 摘要說明 A 階段結束、B 階段結束、C 階段治療 5 年後的反應率:

有 ACR 反應或非活動性疾病的多發性幼年型慢性關節炎 病人比例

	A 階段結束 (第 113 天)		B 階段結束 ^a (第 169 天)		C 階段結束 ^b (第 1765 天)	
	Abatacept	Abatacept 安慰劑	Abatacept 安慰劑	Abatacept 安慰劑	Abatacept 安慰劑	Abatacept 安慰劑
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 33	n= 30	n= 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
非活動性 疾病	未評估	31	10	52	33	31

^a C 階段中接受治療病人的第 169 天最後觀察值推估 (LOCF)

^b 觀察結果

參加 C 階段的病人在第 1765 天時, 包含 33 名 B 階段 abatacept 治療組 (共 58 人) 病人、30 名 B 階段安慰劑組 (共 59 人) 病人、13 名 A 階段無療效反應者 (共 36 人)。C 階段中的 abatacept 治療期間中位數為 1815 天 (範圍 57~2,415 天; 近 61 個月), C 階段中, 102 名 (67%) 受試者接受至少 1,080 天 (~ 36 個月) 的 abatacept 療法, 所有病人先前在 A 階段中接受過至少 4 個月的開放標記 abatacept 治療。

歐洲藥品管理局已撤銷提交兒童族群所有子群 (從出生到 18 歲以下的類風濕性關節炎兒童族群) ORENCIA 試驗結果的責任 (兒童病人的使用資訊, 請參閱第 3 節)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

藥瓶裝粉末 (15 mL 第 1 型玻璃), 附瓶塞 (鹵化丁基橡膠) 和掀除式密封 (鋁) 以及 1 個不含矽膠注射器 (聚乙烯)。

單包裝含 1 個藥瓶和 1 個不含矽膠注射器。

13.2 效期

未開封藥瓶: 如包裝上有效期限日期



配製後: 於 2°C 至 8°C 中可維持化學及物理安定 24 小時, 考量到微生物滋生的問題, 配製液應立即稀釋。

稀釋後: 立即稀釋配製溶液時, 在 2°C 至 8°C 下, 稀釋輸注液可維持化學及物理安定 24 小時, 考量到微生物滋生的問題, 應立即使用本藥物。

13.3 儲存條件

請儲存於冰箱 (2°C 至 8°C)。

請使用原始包裝存放以避免照光。

藥品配製和稀釋後的儲存條件, 請參閱第 13.2 節。

15 其他

Orencia IV_2L PsA_SmPC 12-Oct-2021

製造廠

製造廠名稱: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Liability Company

製造廠地址: Bo. Tierras Nuevas, Route 686, Km. 2.3, Manati, Puerto Rico 00674, USA

包裝廠名稱: Catalent Anagni S.R.L.

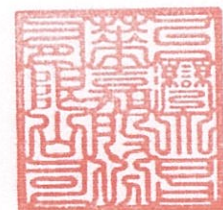
包裝廠地址: Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, N.41, Anagni (FR), 03012, Italy

藥商

藥商名稱: 台灣必治妥施貴寶股份有限公司

藥商地址: 臺北市松山區健康路156號4、5樓

電話: (02) 2756-1234



75 反應的比例為 16.4%, 安慰劑組 10.1% (估計差異 [95% CI] 為 6.4 [-1.3, 14.1])。

多發性幼年型慢性關節炎之兒童族群

收錄患有中重度活動性幼年型慢性關節炎 (幼年型慢性關節炎)、年齡 6 至 17 歲, 且對生物製劑等至少一種 DMARD 治療反應不良或無法耐受的兒童和青少年, 以一項三部分試驗評估 abatacept 的安全性及療效。A 階段是 4 個月的開放標記導入期, 用於誘發 ACR 兒童 30 (ACR Pedi 30) 反應。在 A 階段結束時達到至少一項 ACR 兒童 30 反應的病人, 隨機分配進入雙盲、藥物排除的 B 階段, 並接受 abatacept 或安慰劑治療 6 個月, 或直到依據試驗定義幼年型慢性關節炎疾病發為止。除因安全理由退出以外, 完成試驗的所有病人, 在 B 階段疾病發, 或在 A 階段無療效反應的病人, 可選擇參加 C 階段試驗, 這是評估長期安全性及療效的開放標記延伸期。

A 階段中, 所有病人在第 1、15、29、57、85 天接受 10 mg/kg 的 abatacept, 並在第 113 天進行評估。A 階段期間, 74% 使用 methotrexate (進入試驗時的平均劑量為 13.2 mg/m²/week), 因此 26% 的病人在 A 階段接受 abatacept 單一療法。參加試驗的 190 名病人中, 57 人 (30%) 先前接受 TNF 抑制劑療法。

A 階段結束時達到 ACR 兒童 30 反應的病人, 隨機分配進入雙盲、藥物排除的 B 階段, 接受 abatacept 或安慰劑治療 6 個月, 或直到幼年型慢性關節炎疾病發為止。疾病發的定義為:

- 6 個多發性幼年型慢性關節炎 核心類別變數中, 有至少 3 項出現 ≥ 30% 的惡化
- 6 個多發性幼年型慢性關節炎 核心類別變數中, 改善 ≥ 30% 的變數不超過 1 項
- 如果使用醫師或家長整體評估定義疾病發, 則惡化需 ≥ 2 cm (最高 10 cm)
- 如果使用活動性關節炎或活動受限的關節數定義疾病發, 則須有 ≥ 2 處關節出現惡化

參加試驗病人平均年齡為 12.4 歲, 平均疾病持續時間為 4.4 年, 病人患有活動性疾病, 基準點有 16 處關節發生活動性關節炎, 平均有 16 處關節喪失活動能力; C 反應蛋白 (CRP) 濃度 (平均 3.2 mg/dl) 和紅血球沉降速率 (ESR) (平均 32 mm/h) 上升。發病時的幼年型慢性關節炎亞型為: 少關節型 (16%)、多關節型 (64%); 20% 具有陽性類風濕因子和全身型 (20%)。

收錄的 190 名病人中, 170 人完成 A 階段, 65% (123/190) 達到 ACR 兒童 30 反應, 122 人隨機分配進入 B 階段。試驗中不論是否使用 methotrexate, 所有幼年型慢性關節炎亞型的兒童反應均類似。先前未使用 TNF 抑制劑療法的 133 名 (70%) 病人中, 101 人 (76%) 達到至少一項 ACR 兒童 30 反應; 先前曾使用 TNF 抑制劑療法的 57 名病人中, 22 人 (39%) 達到至少一項 ACR 兒童 30 反應。

B 階段期間, 隨機分配到安慰劑的病人, 疾病加劇時間顯著短於隨機分配 abatacept 治療組 (主要評估指標, p=0.0002; 對數秩檢定)。B 階段期間病情加劇的病人, 安慰劑組 (33/62; 53%) 顯著多於 abatacept 持續治療組 (12/60; 20%; 卡方檢定 p < 0.001)。持續使用 abatacept 的病人, 其疾病發風險不及安慰劑組的三分之一 (危險比估計值 = 0.31; 95% CI 0.16, 0.59)。

隨機分配到 B 階段的病人大多數皆進入 C 階段 (58/60 名 B 階段接受 abatacept 者; 59/62 名 B 階段接受安慰劑者)。A 階段無療效反應的 47 人中, 也有 36 人參加 (總計 n = 153 名病人)。