

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

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 (完整的資料請參考仿單「警語與注意事項」段落)

- 在過去使用Actemra[®]的經驗中，曾經有過嚴重感染導致住院或死亡的案例包括：結核病、細菌感染、侵入性黴菌感染、病毒感染，以及其他伺機性感染。
- 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。
- 開始用藥前應進行潛伏性結核菌篩檢，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[®]前應先接受抗結核病藥物治療。
- 即使結核菌篩檢為陰性，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，請參考本品風險管理計畫。

組成・特性：

商品名	安挺樂 [®] 皮下注射劑180 mg/mL
內容量	0.9 mL
有效成分	Tocilizumab 162 mg
賦形劑	Polysorbate 80, L-arginine, L-arginine hydrochloride, L-methionine, L-histidine, L-histidine hydrochloride hydrate
劑型	皮下注射溶液
性狀	無菌、無色~微黃色、無防腐劑之溶液
pH值	5.5~6.5
滲透壓比	約1 (對生理食鹽水之比)

類別：

本藥限由醫師使用。

適應症：

類風濕性關節炎(RA)

Actemra[®]合併Methotrexate (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無法耐受或不適合繼續投與MTX，可給予Actemra[®]單獨治療。

劑量與給藥方法：

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毫克每兩週一次，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。

- 對由靜脈輸注治療轉為皮下注射治療的患者，應於下一個排定的靜脈輸注治療時間改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給藥的頻率由每週一次降低至每兩週一次[見「劑量與給藥方法」、「警語與注意事項」、以及「不良反應」]。

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/mm³、血小板計數低於100,000/mm³，或ALT或AST大於正常值上限(ULN) 1.5倍者，不建議開始投予Actemra[®]。

皮下注射治療的準備工作與給藥指示

Actemra[®]皮下注射劑僅用於治療成人類風濕性關節炎但不使用於治療PJIA或SJIA。Actemra[®]皮下注射劑不可用於靜脈輸注上。

- 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。

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。

健康相關結果-皮下注射

在研究SC-I與SC-II的每週皮下注射治療組、靜脈輸注8毫克/公斤治療組、每兩週皮下注射治療組及安慰劑治療組中，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(和基準點相比較的變化量≥0.3單位)的病患比例分別為65%、67%、58%與47%。

包裝／儲存及保管方法

皮下注射

Actemra[®] (tocilizumab)皮下注射劑係以單次使用之預充針筒或預充針筒附注射筆供應，為無菌、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[®]必須儲存於2至8°C，請勿冷凍保存。請將藥瓶與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。使用注射藥劑前，應盡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、可看見不透明物質或出現異物，請勿使用。

病患諮詢相關資訊

病患諮詢

病患及未成年之PJIA或SJIA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引。

・**感染：**

請告知病患：Actemra[®]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[®]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[®]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[®]，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[®]，以及居家用藥的適當性，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[®]加溫。

另應囑咐患者，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。

Ref: 21-Oct 2013, USPI + JPI 7.0

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：Schutzenstrasse 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



製造販売元

中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町 2-1-1

在Actemra®投予期間及治療之後，應密切觀察是否出現感染相關的症狀，因為急性發炎症狀可能因為使用了免疫抑制劑而遭到壓制(請參考「*劑量與給藥方法*」、「*藥物不良反應*」及*病患諮詢相關資訊*段落)。

如果在投予期間發生嚴重感染、何機性感染或敗血症，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患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。

結核瘰

在開始Actemra®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史的患者，且無法確認其曾經接受完整之抗結核治療；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®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®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®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，請參考本品風險管理計畫。

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Actemra®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。

在投以Actemra®治療前應給予病患篩檢B型肝炎感染情形。如為慢性B型肝炎或慢性C型肝炎活性期患者，不應投以Actemra®治療。如為經肝炎專家確診屬於無症狀之帶原者，可投以Actemra®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活化的情形(包含肝臟功能檢測值及肝炎病毒標記)。

病毒性肝炎感染相關之用藥規範，請參考本品風險管理計畫。

胃腸道穿孔：

憩室炎併發症

在臨床試驗中，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®使用在患有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(見「不良反應」段落)。

實驗室檢驗數值：

類風濕性關節炎

嗜中性白血球減少症

接受Actiemra®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試驗中，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」。

–若病患在開始接受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 / mm³)，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 / mm³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(參考「*臨床藥理學*」段落)，並依照「*劑量與給藥方法*」段落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(見「不良反應」段落)。

–若病患在開始接受Actemra®治療前之血小板計數低下(即血小板< 100,000 / mm³)，則不建議開始Actemra®治療。如果治療期間血小板降到50,000 / mm³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*」段落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臨床明顯的肝臟損傷(參考「*不良反應*」段落)。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® 8 mg/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10倍，且ALT升高大於正常值上限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。最後當兩種藥物都停藥後，肝臟酵素即恢復正常。

–對於肝臟酵素ALT或AST超過上限1.5倍的患者，不建議開始使用Actemra®治療。治療期間出現ALT或AST超過上限倍之患者建議停藥。

–應該每4~8週監測一次ALT及AST數值。臨床主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考「*劑量與給藥方法*」段落。

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)(見「不良反應」段落)。

–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。

–病患應依照臨床治療準則(如美國NCEP)控制高血脂情形。

免疫抑制：

接受Actemra®治療對惡性腫瘤的影響尚未未知，但在臨床試驗期間曾發生過惡性腫瘤(見「不良反應」段落)。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。

過敏反應，包括嚴重過敏反應(anaphylaxis)：

過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡，曾被報告與接受Actemra®相關(見「不良反應」段落)，並曾在有靜脈輸注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，須停止治療之嚴重過敏事件的通報率為0.7％（1068位患者有8例），在所有接受皮下注射Actemra®治療的患者中則為0.7％（1456位患者有10例），包括泛發性紅斑、皮疹及蕁麻疹等反應須停止治療，注射部位的反應則被另外分類(見「不良反應」段落)。在上市後使用經驗中，使用各種劑量靜脈注射之Actemra® (併用或未併用其他關節炎治療藥物)治療的患者都曾有發生過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡的報告。曾有在靜脈輸注Actemra®後死亡的報告。在接受預投藥物治療的患者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患者中，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(見「不良反應」段落)。應告知患者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(見「禁忌症」段落與「不良反應」段落)。

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)。應注意病患是否出現去髓鞘症狀。在開立處方給曾有去髓鞘病變相關病史，或近期中曾經發作過的病患，應特別注意。

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®治療(見「不良反應」段落、「特殊族群用藥」段落)。

疫苗接種：

活性疫苗不可與Actemra®同時投予，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，建議所有患者，尤其是多關節性幼年型原發性關節炎患者與全身性幼年型原發性關節炎患者，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。

不良反應

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不良反應發生率。

臨床試驗經驗：

皮下注射Actemra®治療類風濕性關節炎之研究的臨床試驗經驗

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患者比較每週皮下注射(SC)一次tocilizumab 162毫克與每4週靜脈輸注(IV)一次Actemra® 8毫克/公斤的療效與安全性。研究SC-II是一項安慰劑對照性優越性研究，旨在針對656位患者評估每兩週皮下注射(SC)一次tocilizumab 162毫克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®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。

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®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®組患者與0.5％ (1/217)的安慰劑組患者也出現中和性抗體。

在所有的曝藥組中，共有1454 (99%)位接受皮下注射(SC) Actemra®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®與每兩週皮下注射一次Actemra®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 × 10⁹/L的現象。

嗜中性白血球下降至低於1 × 10⁹/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®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 × 10³/mcl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®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％。

血脂

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®、每兩週皮下注射(SC)一次Actemra®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。

上市後使用經驗

在Actemra®靜脈點滴輸注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，或是確立其與使用藥物的因果關係。

• 致命的嚴重過敏反應(見「警語與注意事項」段落)

• Tocilizumab的治療期間曾發生史蒂芬強生症候群Stevens-Johnson Syndrome (SJS)的報告

藥物交互作用

其他類風濕性關節炎藥物

在族群藥物動力學分析中，並未發現tocilizumab的清除率受到methotrexate (MTX)、非類固醇抗發炎藥物或皮質類固醇藥物影響。

使用單劑靜脈注射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(請參考「劑量與給藥方法」)。

與Cytochrome 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®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®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(請參考「臨床藥理學」)。

活性疫苗

正在使用Actemra®治療者不得接受活性疫苗(請參考「警語與注意事項」)。

特殊族群用藥

懷孕

對孕婦之致畸胎性：C級懷孕用藥

孕婦用藥登記：在懷孕期間使用安挺樂的婦女將登錄於孕婦用藥登記，以監控其懷孕結果。

風險總結

目前尚未對孕婦進行足夠且充分對照的研究。在動物生殖研究中，於馬來猴在器官生成過程中投予Tocilizumab，會導致流產/胚胎-胎兒的死亡，其劑量相當於人類每2至4週、體重每公斤0.8毫克之1.25倍，這些資料與人類之關連性尚未可知。Actemra®與人類懷孕時產生畸胎及流產之發生率尚未建立關聯。然而，所有孕婦不論藥物暴露量，發生重大出生缺陷的背景風險為2％至4％，流產的背景風險為15％至20％。僅有在使用Actemra®的潛在效益值超過潛在風險時方可為孕婦開立本藥品。

臨床考量

一般而言，單株抗體在懷孕過程中以線性方式通過胎盤輸送，在懷孕第三期時達到最大量。

動物實驗數據

在一項馬來猴的胚胎-胎兒發育毒理研究中，於器官生成期對孕猴投以tocilizumab靜脈注射(於孕期第20至50天之間，每天投以每公斤體重2、10或50毫克劑量)。各劑量組並未出現畸胎/形態異常現象，但每公斤體重10毫克及50毫克者（以毫克／每公斤體重之比較標準換算，分別相當於人類每2至4週、每公斤體重8毫克之1.25及6.25倍），其流產／胚胎-胎兒死亡之機率較高。

以tocilizumab的鼠類似物對小鼠進行之研究中，自著床後至生產後21天(斷奶)期間每3天對母鼠以靜脈注射施予每公斤體重50毫克劑量，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。

哺乳母親

目前仍未知tocilizumab是否會分泌於母乳中，或於哺乳嬰兒食用母乳後有全身性吸收。免疫球蛋白會由母乳中排出，所以預期會在母乳中發現tocilizumab。由於許多藥物會出現在母乳中且Actemra®可能會對飲用母乳的嬰兒引發嚴重不良反應，故應考量母親用藥的重要性，判斷應停止哺乳或停止用藥。

孩童用藥

目前尚未建立對患有SJIA或PJIA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究。目前尚未對兒童病患進行過皮下注射(SC)給藥的研究。曾以tocilizumab的鼠源類似物對幼鼠進行測試，結果並未產生任何毒性作用。尤其是在骨齡生長、免疫功能及成熟方面皆未發現任何損害。

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®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®治療後發生嚴重感染的頻率較未滿65歲者高。由於老年人族群較可能受到感染，因此在老年病患開立本藥時應特別注意風險。

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(請參考「警語與注意事項」)。

腎功能不全

不需為輕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®之療效與安全性進行相關研究(請參考「臨床藥理學」)。

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。

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髓瘤病患接受每公斤體重40毫克的靜脈注射Actemra®劑量，但並未發現不良藥物反應。健康志願受試者接受最高達每公斤體重28毫克的劑量後並未出現嚴重不良藥物反應，但5位接受每公斤體重28毫克劑量的病患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。

藥品簡介

Actemra® (tocilizumab)為一種人類化重組抗人類白素-6 (IL-6)受體之單株抗體，屬免疫球蛋白IgG1κ型，帶有典型的H₂L₂多肽結構。每一輕鏈及重鏈皆由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由雙硫鍵組成，主要成分的分子量約為148 kDa。

Actemra®皮下注射劑為1毫升、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，每支針筒含0.9毫升(162毫克)的Actemra®。

臨床藥理學

作用機制

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)進行特定結合，並顯示可抑制IL-6藉由這些受體所調節的訊號傳遞。IL-6為一種多促發炎細胞激素，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，局部潰瘍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。

藥效學

臨床試驗中使用Actemra® 4 mg/kg或8 mg/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)、血清尿酸粉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PJIA患者與SJIA患者投予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每公斤體重2至28毫克及皮下注射81至162毫克的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相關性；類風濕性關節炎病患使用Actemra®後嗜中性白血球絕對數量的變化狀況亦同(請參考「警語與注意事項」)。

藥物動力學

類風濕性關節炎一皮下注射

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162毫克、每兩週皮下注射162毫克、以及每4週靜脈注射8毫克/公斤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毫克之劑量的患者而言，在穩定狀態下，tocilizumab之AUC_{1週}、C_{min}及C_{max}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_{min}及C_{max}的蓄積率分別為6.83、6.37與5.47。AUC、C_{min}與C_{max}可於12週後達到穩定狀態。

就每兩週投予162毫克之劑量的患者而言，tocilizumab之AUC_{2週}、C_{min}及C_{max}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_{min}及C_{max}的蓄積率分別為2.67、5.6與2.12。AUC與C_{min}可於12週後達到穩定狀態與，C_{max}則可於10週後達到穩定狀態。

吸收

對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。皮下注射配方的生體可用率為0.8。

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、周邊分布體積為2.9 L，故穩定狀態分布體積共為6.4 L。

在患有PJIA的兒童病患中，中央分布體積為1.98 L，周邊分布體積為2.1 L，故穩定狀態分布體積共為4.08 L。

在患有SJIA的兒童病患中，中央分布體積為0.94 L、周邊分布體積為1.6 L，故穩定狀態分布體積共為2.54 L。

排除

Tocilizumab的總清除率為線性清除率與非線性清除率的總和，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算值為12.5 mL/h，PJIA兒童病患為5.8 mL/h，SJIA兒童病患則為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，當非線性清除途徑達飽和時，總清除率主要由線性清除率決定。

Tocilizumab的半衰期與濃度有關。就皮下注射給藥而言，在穩定狀態下，每週投予162毫克與每兩週投予162毫克的類風濕性關節炎患者，藥物半衰期分別為13天與5天。

特殊族群之藥物動力學

成年人類風濕性關節炎病患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。相較於體重低於60公斤者，體重高於100公斤者接受依體重施予的劑量(8 mg/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。

肝功能不全

目前仍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

目前仍未執行正式的腎功能不全者tocilizumab的藥物動力學研究。

在族群藥物動力分析中，大部分類風濕性關節炎病患腎功能正常或具有輕度的腎功能不全。輕度腎功能不全(Cockcroft-Gault公式計算肌酸酐清除率達每分鐘50毫升以上，但未達80毫升)者的tocilizumab藥物動力狀況並無差異，故輕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可降低許多CYP450同功酶(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投予臨床使用濃度的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傳訊作用受到抑制的結果可能會使CYP450的活性恢復到較高未使用tocilizumab時更高的程度，繼而導致屬於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)的影響仍未知。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®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®與口服避孕藥(CYP3A4受質)等不希望其藥效降低的藥物一併使用時應謹慎(請參考「藥物反應」)。

Simvastatin

Simvastatin為一種CYP3A4及OATP1B1之受質。12位未接受Actemra®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。注射單劑Actemra® (10 mg/kg)一週後，simvastatin與simvastatin acid的暴露量分別降低57%與39％，接近或稍高於健康受試者；但停止對類風濕性關節炎病患使用Actemra®後，simvastatin與simvastatin acid的暴露量則再度提升。為類風濕性關節炎病患決定simvastatin劑量時應考量開始使用Actemra®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