恩博™針筒裝注射劑25公絲

衛署菌疫輸字第000851號
本藥限由醫師使用

警語
可能會增加侵入性黴菌感染之風險。
兒童及青少年使用抗腫瘤壞死因子製劑(anti-tumor necrosis factor (TNF agents)(etanercept)可能會增加淋巴瘤(lymphoma)及其他癌症風險

1. 產品名稱

恩博針筒裝注射劑25公絲

2. 定性及定量組成

每一針筒裝注射劑含有25公絲的etanercept。

Etanercept爲人類腫瘤壞死因子接受體p75Fc的融合蛋白質，經由基因工程技術獲自中國倉鼠卵巢(CHO)之哺乳表現系統。Etanercept是一個嵌合體蛋白質的二聚體，是以基因工程融合細胞外人類腫瘤壞死因子接受體-2 (TNFR2/p75)的配位體結合部位至人類IgG1的Fc部位。恩博含有934個胺基酸，分子量約爲150 kilodaltons。組成etanercept的Fc包含有CH_2、CH_3及鏈結部位，但不包括IgG1之CH_1部分。恩博的專一活性爲$1.7x10^6$單位/公絲。

賦形劑請見6.1。

3. 劑型

供注射用的溶液。

該溶液爲澄清、無色或淡黃色(請見6.5)

4. 臨床特性

4.1 適應症

適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物(即DMARDs，包括methotrexate)無適當療效之成人活動性類風濕性關節炎。

也適用於先前未使用methotrexate治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的X光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。

亦適用於methotrexate治療無效或無法耐受的2歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對不足2歲的兒童進行試驗。

適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。

治療活動性僵直性脊椎炎。

適用於對其他全身性治療(包括cyclosporine、methotrexate或光化療法(PUVA))無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人患者(見5.1節)。

適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之6歲以上兒童及青少年的重度乾癬。

4.2 用法用量

恩博的治療應在有經驗的專科醫師監督下進行對類風濕性關節炎、幼年型慢性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬或幼年乾癬之診斷及治療。

成人(18-64歲)

類風濕性關節炎

恩博的建議劑量爲每次25公絲，每週二次。亦可以每週給予一次50公絲的方式治療，同樣具有可靠的療效與安全性(見5.1節)。

乾癬性關節炎與僵直性脊椎炎

恩博的建議劑量爲25公絲，每週二次。也可以每週給予一次50公絲的方式治療。

乾癬

恩博的建議劑量爲25公絲，每週二次，但亦可每週給予一次50公絲的方式治療。亦可選擇先以每週兩次給予50公絲，持續給予達12週後，再調整爲25公絲，每週二次，或每週給予一次50公絲的方式治療。應持續(最多24週)恩博的治療以達到症狀緩解。若病人使用12週後對藥物沒有反應則應停藥。

如以恩博再度治療，應遵照上述之用法用量治療。其劑量應爲25公絲，每週兩次，但亦可每週給予一次50公絲的方式治療。

老年病患(≥65歲)

無需調整劑量。用法用量與18-64歲成人相同。

兒童及青少年

此劑型的恩博爲一單次使用針筒，適用於體重62.5公斤或以上的病患。另有凍晶注射劑小瓶(調配後濃度爲25 公絲/毫升)，適用於所需劑量小於25公絲的病患使用。

活動性多關節幼年型慢性關節炎(2歲以上)

投與0.4公絲/公斤的劑量(每次最大劑量爲25公絲)，每週二次，皮下注射，劑量間之投藥間隔爲3-4天。病人在使用四個月後沒反應則應考慮停藥。

針對2到3歲的兒童沒有進行正式的臨床試驗。然而從紀錄中病人有限的安全性資料說明在每週每公斤使用皮下注射0.8公絲的2到3歲兒童之安全性是相似於四歲以上的兒童和成年人。(參見5.1節)

恩博並不適用於未滿2歲的活動性多關節幼年型慢性關節炎。

幼年乾癬(6歲以上)

投與0.8公絲/公斤的劑量(每次最大劑量爲50公絲)，每週一次，至多24週。如果病患使用12週後對藥物沒有反應，則應停藥。

如以恩博再度治療，應遵照上述之用法用量治療。其劑量應爲0.8公絲/公斤的劑量(每次最大劑量爲50公絲)，每週一次。

恩博並不適用於未滿6歲的幼年乾癬。

腎臟及肝臟功能受損病患

無需調整劑量。

4.3 禁忌

對本藥中的活性成分或任何賦形劑過敏者。

敗血症或有敗血症危險者。

恩博的治療不可用於有活動性感染(包括慢性及局部感染)的病人。

4.4 特別警語與注意事項

感染

在開始接受恩博治療前、治療期間及治療後，都應爲病人進行感染症的篩選：etanercept的平均排除半衰期約爲70小時(範圍爲7-300小時不等)。

使用恩博曾發生嚴重的感染、敗血症、結核病、或伺機性傳染包括侵入性黴菌感染的疾病(參見4.8)。這些感染是由細菌、分枝桿菌、黴菌與病毒所引起。在某些案例，某些特殊黴菌與其他伺機感染尚未被診斷出來，而導致延誤治療，有時甚至死亡。在評估病人的感染情況時，亦需考慮病人其他伺機性感染(例如：暴露於地區黴菌病)的風險。

接受恩博治療的病人如果發生新的感染，應予以嚴密的監測。如果病人發生嚴重的感染，應中止恩博治療。慢性感染病人使用恩博的安全性與療效尚未評估，所以，醫師在考慮使用恩博於有復發性或慢性感染病史或有潛在因素而容易感染的病人(如血糖失控或不易控制的糖尿病人)時，應特別小心。

結核病

曾有病人使用恩博後感染包括粟粒狀結核病及病灶在肺部以外的結核病。

所有病人在接受恩博治療前都應先進行活躍型與非活躍型(潛伏性)結核病的篩檢，這項評估的內容包括個人的結核病詳細病史、可能的接觸病史、過去及/或現在接受免疫抑制劑治療的經過等，並建議病人應先接受適當的結核病篩選檢查，例如結核菌素皮膚測試及胸部X光檢查(依病人生活所在當地衛生主管機關建議決定是否所有的病人都要安排完整的結核病篩檢檢查)。接受結核菌素皮膚篩檢時，可能會出現偽陰性的結果，尤其發生於有嚴重疾病或免疫機能不全的病人。

恩博禁止使用於活躍型結核病人：非活躍型(潛伏性結核病人)則應在開始恩博療程前，先接受經衛生主管機關認可的抗結核病藥物治療，以控制其非活躍型結核病，並針於結核病人使用恩博的利弊，應先進行審慎的評估。

病人在使用恩博治療期間，若有出現疑似結核病病徵時(例如持續性咳嗽、體力耗損/體重減輕、輕微的發燒等)，這些病人都應立即尋求醫療協助。

B型肝炎病毒活化

曾有慢性B型肝炎帶原者在接受恩博等TNF拮抗劑治療期間，發生B型肝炎病毒(HBV)活化的案例報告。因此有感染B型肝炎病毒風險的病人於接受恩博治療前，應先接受B型肝炎病毒的篩檢，確認B型肝炎的感染狀態。以恩博治療B型肝炎帶原者時，應謹慎留意病人的狀況，包括B型肝炎病毒活化的症狀與徵兆，需要時，應採取適當的治療措施。

C型肝炎的惡化

曾有C型肝炎病人接受恩博治療時，發生C型肝炎病情惡化的案例報告。有C型肝炎病史的病人使用恩博時應小心。

與anakinra合併治療

相較於單獨使用，恩博與anakinra併用會增加嚴重感染與嗜中性白血球減少症的風險。兩種藥物的結合臨床上未顯示增加療效，所以不建議併用恩博與anakinra (參見4.5與4.8節)。

與abatacept合併治療

在臨床試驗中，abatacept與恩博合併使用會導致嚴重副作用的發生率增加，兩者併用尚未證實可增加臨床效益，因此並不建議兩者併用(參見4.5節)

過敏反應

常見與恩博治療的過敏反應報告，包括血管性水腫、蕁麻疹以及其他嚴重反應。如果發生任何過敏反應，應立刻中止恩博的治療並給予適當處置。

預先充填的注射針筒之針頭蓋含有乳膠(乾燥的天然橡膠)，當配製者或恩博使用者已知或可能爲橡膠過敏患者時，會引起過敏反應。

免疫抑制

因爲TNF可調節發炎及細胞免疫反應，所以包括恩博在內的抗TNF治療，可能會影響宿主對抗感染及惡性腫瘤的作用。在一個49位接受恩博治療類風濕性關節炎病人的臨床實驗中，並未發現延遲性過敏抑制、免疫球蛋白濃度抑制或一系列反應細胞族群改變的證據。

二位幼年型慢性關節炎的病人曾發生水痘感染及無菌性腦膜炎症狀，現已治癒且無後遺症。高度暴露於水痘病毒的病人應暫時停止恩博的治療，並應給予水痘帶狀疱疹免疫蛋白之預防性治療。

尚未評估恩博使用於免疫抑制或慢性感染病人的安全性及有效性。

惡性腫瘤及淋巴組織增生疾病

實體及造血惡性腫瘤

在恩博上市期間，已有各種不同的惡性腫瘤(包括乳癌、肺癌與淋巴癌)之案例報告(參見4.8節)。

在TNF拮抗劑的對照性臨床試驗中，接受TNF拮抗劑治療並出現淋巴癌的發生率高於對照組。但實際上淋巴癌的發生率極少，且對照組的追蹤期相對較短。在上市後，使用TNF拮抗劑的患者曾有發生白血病的報導。對於長期存在活躍型發炎疾病的類風濕性關節炎患者，其發生淋巴瘤及白血病的基礎風險會增高。

依目前對TNF拮抗劑特性的了解，亦不能排除病人接受TNF拮抗劑治療可能發生罹患淋巴癌、白血病或其他造血或實體惡性腫瘤的風險。對於曾罹患惡性腫瘤患者考慮使用TNF拮抗劑或罹癌患者當考慮持續使用時應小心。

在上市後，曾有兒童、青少年與青年(至多22歲)使用TNF拮抗劑(起始治療的年紀等於或小於18歲)包括恩博罹患惡性腫瘤，有些導致死亡的報導。有一半案例是淋巴瘤，其他是各種不同惡性腫瘤，包括因免疫抑制而引起的罕見惡性腫瘤。兒童與青少年使用TNF拮抗劑而引發惡性腫瘤的風險不可排除。

皮膚癌

使用TNF拮抗劑的患者曾有罹患黑色瘤及非黑色瘤皮膚癌的報導。在上市後，曾有使用恩博的患者罹患牟克耳氏細胞癌(Merkel cell carcinoma)的報導。對於所有使用恩博的患者，特別是有罹患皮膚癌風險的患者，建議應定期作皮膚檢查。

綜合對照性臨床試驗的結果發現，使用恩博的患者比對照組患者，特別是乾癬患者，發生非黑色瘤皮膚癌的案例較多。

疫苗接種

活體疫苗不可與恩博併用。目前尚無接受恩博治療的病人在接受活體疫苗接種後造成二次傳播感染的數據。必要時，建議幼年型慢性關節炎病人在接受治療前，應依據現行預防接種的基準，完成當時所需之所有免疫接種。在一項共有184位乾癬性關節炎病人參與的雙盲對照性隨機臨床試驗中，以恩博治療第4週時，同時給予病人接種一劑多價性的肺炎鏈球菌多醣類疫苗。在這試驗中，大部分乾癬性關節炎病人接受恩博治療的病人B細胞都能對肺炎鏈球菌多醣類疫苗產生有效的免疫反應，但相對未接受恩博治療的病人，接受恩博治療的病人產生的整體免疫效價稍微偏低，另有少數病人的效價則比未接受恩博治療的病人高出2倍。目前仍不清楚這項臨床試驗代表的意義。

自體抗體的形成

恩博治療可能會造成自體免疫抗體的產生(見4.8節)。

血液反應

以恩博治療的病人曾發生罕見的全血球減少症及非常罕有再生不良性貧血，有些甚至因而死亡，因此使用恩博於先前曾患有血液性失調的病人，應特別小心。應告知所有的病人，在以恩博治療期間，如果發生血液性失調或感染的徵兆與症狀(例如：持續發燒、喉嚨痛、淤傷、出血及臉色蒼白)應立即就醫，並應立即對這些病人進行緊急檢測，包括全血球數目；如果確認有血液性失調現象，應中止恩博治療。

神經系統失調

罕見在以恩博治療的病人發生中樞神經去髓鞘性失調的案例報告(見4.8節)。此外，也有相當罕見末梢去髓鞘多發性神經病變(包括Guillain-Barré症候群、慢性發炎去髓鞘多發性神經病變、去髓鞘多發性神經病變與多病灶運動神經病變)。雖然目前尚未進行臨床試驗用以評估恩博對於多發性硬化病人的影響，但是其他TNF拮抗劑作用於多發性硬化病人的臨床試驗結果顯示，會增加疾病的活性。因此建議在開立處方於曾患有或最近發生去髓鞘症狀的病患時，應小心評估其風險及效益。

併用治療

以類風濕性關節炎病人爲對照組之二年期臨床試驗，恩博與methotrexate合併治療並無預期外的安全性發現，且恩博與methotrexate合併使用的安全性資料與單獨使用恩博、methotrexate的試驗報告相似。兩者合併使用的安全性評估長期試驗則持續進行中。目前尚未建立恩博併用其他疾病緩解型抗風濕性藥物之長期安全性資料。

尚無恩博與其他全身性治療或光照治療併用於治療乾癬之長期安全性資料。

腎臟及肝臟功能受損病患

依據藥動學資料(見5.2節)，對於腎臟或肝臟功能不良的病人無需調整劑量。對於這些病人的臨床上使用經驗目前仍有限。

充血性心臟衰竭

對於有充血性心臟衰竭的病人，醫師應小心使用恩博。有病人使用恩博後發生充血性心臟衰竭(congestive heart failure)惡化的上市後案例報告(包含具有與不具有鑑別誘發因子)。兩個大型臨床實驗評估恩博使用於治療充血性心臟衰竭，因不具功效而提前終止。雖然試驗沒有結果，但其中一份資料建議，恩博的治療可能對充血性心臟衰竭的病人有惡化的傾向。

酒精性肝炎

在48位使用恩博或安慰劑治療中到重度酒精性肝炎之住院患者的第二期隨機安慰劑爲對照臨床試驗發現，恩博不具治療效果，同時使用恩博的患者，其死亡率在6個月後會有意義地增高。因此，恩博不應用於治療酒精性肝炎。醫師使用恩博治療同時亦罹患中到重度酒精性肝炎患者應小心。

韋格氏肉芽腫(Wegener's Granulomatosis)

在一項臨床對照試驗中，有89位病人除了以標準療程(包括以皮質類固醇及cyclophosphamide或methotrexate等藥物)治療外，並再接受恩博治療，平均療程爲25個月；研究結果顯示恩博對韋格氏肉芽腫並不具有療效；此外，病人接受恩博治療而發生各種非皮膚性惡性腫瘤的機率明顯高於對照組。因此不建議罹患韋格氏肉芽腫的病人接受恩博治療。

糖尿病患者之低血糖

曾有報導接受糖尿病治療的患者使用恩博發生低血糖的報導，因此，對於某些糖尿病患者需要降低降血糖藥的劑量。

特殊族群

老年人(大於等於65歲)

在治療類風濕關節炎、乾癬性關節炎與僵直性脊椎炎的第三期試驗中，65歲或以上患者使用恩博治療無論在不良反應、嚴重不良反應與嚴重感染方面，和較年輕的患者相較，整體上沒有差別。但是，在治療老年人時應小心，對於併發感染的患者應特別小心。

孩童

疫苗接種

建議，如果可能，幼年型病人在接受治療前，應依據現行預防接種的基準，完成當時所需之所有免疫接種。

幼年型慢性關節炎患者之發炎性腸疾病

幼年型慢性關節炎患者使用恩博曾有發生發炎性腸疾病的報導(見4.8節)。

4.5 與其他藥品與劑型之交互作用

與anakinra合併治療

相較於恩博或anakinra單獨使用，兩者併用會增加嚴重感染的風險(歷史資料)。此外，一雙盲、安慰劑對照組、以目前正接受methotrexate治療的病人爲試驗對象，結果顯示，恩博或anakinra兩者併用會比單獨使用恩博增加嚴重感染(7%)與嗜中性白血球減少症的風險(見4.4與4.8節)。併用兩種藥物在臨床上未顯示增加療效，所以不建議恩博與anakinra併用。

與abatacept合併治療

在臨床試驗中，abatacept與恩博合併使用會導致嚴重副作用的發生率增加。兩者併用尚未證實可增加臨床效益，因此並不建議兩者併用(參見4.4節)。

與sulfasalazine合併治療

臨床試驗中的病人若已接受基本的sulfasalazine療程治療時，若再加上恩博合併治療，平均白血球數量會明顯低於僅接受sulfasalazine或恩博治療的病人。目前仍不清楚這個現象的臨床意義。醫師在考慮併用sulfasalazine時應小心。

無交互作用

臨床實驗觀察結果顯示，恩博與糖皮質激素類(glucocorticoids)、水楊酸類(salicylates)及非類固醇類抗發炎劑(NSAIDs)、麻醉劑及methotrexate不具交互作用。疫苗接種的建議請參見4.4節。

恩博與digoxin或warfarin併用時，並沒有顯著的臨床藥物動力學交互作用。

4.6 生育、懷孕與哺乳

有生育潛力的婦女

應建議有生育潛力的婦女在使用恩博治療期間與停藥3週內應採取適當的避孕措施以避免懷孕。

懷孕

在大鼠及兔子的發育毒性實驗中，並未發現etanercept傷害大鼠胎兒或新生兒的證據。目前尚未有恩博使用於懷孕婦女的研究。因此不建議使用恩博於懷孕婦女。

哺乳婦女

目前尚未知etanercept是否會分泌於人類乳汁中。哺乳的大白鼠皮下給予恩博時，恩博會分泌到乳汁，且幼鼠的血漿能偵測到恩博的濃度。由於免疫球蛋白(常見於許多醫藥品)會分泌於人類乳汁中，因此欲使用恩博於哺乳期間的婦女時，在衡量哺乳的好處與哺乳婦女治療的益處時，應考量是否停止哺乳或停藥。

生育

Etanercept對分娩前後的毒性，以及對生殖力與一般生育力的作用，目前並無臨床前實驗數據。

4.7 對開車及操作機器能力的影響

目前尚未進行是否影響開車及操作機器能力的研究。

4.8 不良反應

安全性概述

最常見不良反應是注射部位反應(包括注射部位疼痛、腫脹、癢、發紅與流血)、感染(如上呼吸道感染、支氣管炎、膀胱感染與皮膚感染)、過敏反應、自體抗體生成、癢與發燒。

使用恩博亦有嚴重不良反應的報導。TNF拮抗劑，如恩博會影響免疫系統，使用恩博可能會影響身體對感染與癌症的防禦。每100個使用恩博治療的患者，少於1個會有嚴重感染。嚴重不良反應的報導包括致命與威脅生命感染與敗血。使用恩博亦有不同的惡性腫瘤的報導，包括乳癌、肺癌、皮膚癌與淋巴癌。

亦曾有嚴重血液、神經、自體免疫反應的報導。這些包括少見的全部血球減少報導與相當少見的成形不全性貧血報導，使用恩博發生中樞與末梢去髓鞘事件亦分別爲罕見與相當罕見。亦有罕見狼瘡、與狼瘡相關的情況與血管炎的報導。

不良反應列表

下方不良反應列表是根據成人臨床試驗與上市後研究。

在器官系統分類中，不良反應列於發生頻率(發生不良反應的病人數量)之後，並且使用下列名稱分類：極常見(>1/10)；常見(>1/100, <1/10)；少見(>1/1000, <1/100)；罕見(>1/10,000, <1/1000)；極罕見(<1/10,000)；未知(由臨床試驗結果無法預估)。

感染與侵染：
極常見：感染(包括上呼吸道感染、支氣管炎、膀胱炎、皮膚感染)*
少見：嚴重感染(包括肺炎、蜂窩性組織炎、細菌性關節炎、敗血症)*
罕見：結核病、伺機性感染(包括侵入黴菌、原蟲、細菌與非典型分枝桿菌感染)*。

良性、惡性與未特定的腫瘤(包括囊腫與息肉)：
少見：非黑色瘤皮膚癌*(參見4.4節)
罕見：淋巴癌、黑色瘤(參見4.4節)
未知：白血病、牟克耳氏細胞癌(參見4.4節)

血液與淋巴系統疾病：
少見：血小板減少症
罕見：貧血、白血球過低、嗜中性白血球低下、全血球減少症*
極罕見：再生不良性貧血*

免疫系統疾病：
常見：過敏反應(見皮膚與皮下組織疾病)、自體抗體形成*
少見：全身性血管炎(包括抗嗜中性白血球細胞質抗體血管炎)
罕見：嚴重的過敏/類過敏性反應(包括血管性水腫與支氣管痙攣)、類肉瘤病
未知：巨噬細胞活化症候群*

神經系統疾病：
罕見：癲癇、中樞神經去髓鞘症狀，疑似多發性硬化症或局部去髓鞘症狀例如視神經炎與橫貫性脊髓炎(transverse myelitis)(見4.4節)
極罕見：末梢去髓鞘事件，包括Guillain-Barré症侯群、慢性發炎去髓鞘多發性神經病變、去髓鞘多發性神經病變與多病灶運動神經病變(參見4.4節)。

眼睛疾病：
少見：葡萄膜炎

心臟疾病：
罕見：充血性心臟衰竭惡化(參見4.4節)

呼吸、胸腔與縱隔膜疾病：
少見：間質性肺部疾病(包括肺炎及肺纖維化)*

肝膽系統疾病：
罕見：肝臟酵素升高、自體免疫性肝炎

皮膚與皮下組織疾病：
常見：搔癢
少見：血管性水腫、蕁麻疹、皮疹、乾癬狀皮疹、乾癬(包括新發生和膿包，主要在手掌及腳掌)
罕見：皮膚血管炎(包括白血球分裂性脈管炎(Leukocytoclastic vasculitis))、史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome)、多形性紅斑
極罕見：毒皮症(Toxic epidermal necrolysis)

肌肉骨骼、結締組織與骨骼疾病：
罕見：亞急性紅斑性狼瘡症、盤型狼瘡、類紅斑性狼瘡症狀

一般疾病與注射部位狀態：
極常見：注射部位反應(包括出血、瘀傷、紅斑、搔癢、疼痛、腫大)*
常見：發燒

*選析之不良反應概述如下

選析之不良反應概述

惡性腫瘤及淋巴增生疾病

以恩博治療6年4,114位類風濕性關節炎病人臨床實驗中，觀察到129個新發生的不同形式惡性瘤病例(包括在二年活性對照試驗中，231位以恩博合併methotrexate治療的病人)。這個觀察到的比例與發生率與一般人罹患惡性腫瘤的比例相當。在共有240位乾癬性關節炎參與至多2年的臨床試驗中，總共有2個惡性腫瘤病例的報告。在共有2711位重度乾癬患者病人參與爲期至多2.5年的臨床試驗，接受恩博治療的病人在治療期間發生30個惡性腫瘤與43個非黑色瘤皮膚癌病例的報告。

7416位參與恩博治療的類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎與乾癬病患之臨床試驗中，有18個淋巴瘤病例的報告。

在恩博上市期間，已有若干惡性腫瘤(包括乳癌、肺癌與淋巴瘤)之案例報告(見4.4節)。

注射部位反應

相較於安慰劑組，接受恩博治療的風濕病患者注射部位反應的發生率較高(36%對9%)。注射部位反應一般都發生在第一個月，平均期間爲3至5天。大多數接受恩博治療組病人的注射部位反應並無需接受治療，需要接受治療的病人則多數接受皮質類固醇或口服抗組織胺治療。另外，某些病人發生回憶性注射部位反應，即前次注射部位與最近一次注射部位同時發生皮膚反應。這些反應一般是暫時性的，治療期間亦不會再發。

在前12個月的控制試驗治療期間，相較於安慰劑組3.4%，接受恩博治療的乾癬患者注射部位反應的發生率約爲13.6%。

嚴重感染

在以安慰劑爲對照組的實驗顯示，嚴重不良反應(致命的、具生命危險性的、需住院治療或靜脈注射抗生素治療者)的發生率並未增加。在以恩博治療48個月的類風濕性關節炎病人中，嚴重感染症的發生率爲6.3%，這些包括膿腫(發生在不同部位)、菌血症、支氣管炎、滑囊炎、蜂窩性組織炎、膽囊炎、腹瀉、憩室炎、心內膜炎(疑似)、腸胃炎、B型肝炎、帶狀疱疹、腿部潰瘍、口腔感染、骨髓炎、耳炎、腹膜炎、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、敗血性關節炎、鼻竇炎、皮膚感染、皮膚潰瘍、泌尿道感染、血管炎及傷口感染。在此2年期活性控制試驗中，不論是單獨使用恩博、單獨使用methotrexate或兩者合併使用，其發生嚴重感染的比例皆相近。然而並不能排除恩博與methotrexate合併使用與感染率增加的相關性。

在一個至多24週、安慰劑組對照的臨床試驗顯示，接受恩博組與安慰劑組乾癬病人發生感染的比例並沒有差異。發生於恩博治療病人的嚴重感染包括蜂窩性組織炎、腸胃炎、肺炎、膽囊炎、骨髓炎、胃炎、闌尾炎、鏈球菌所導致的筋膜炎、肌炎、敗血性休克、憩室炎與膿瘍。在一項治療乾癬性關節炎的雙盲開放性試驗中，僅有一位接受恩博治療的病人發生嚴重的感染症(肺炎)。

使用恩博期間亦有嚴重與致死感染的報告。所報導的病原體包括細菌、分枝桿菌(包括結核菌)、病毒與真菌。某些已有其他疾病的病人(糖尿病、鬱血性心臟衰竭、進行性或慢性感染病史)，再加上他們本身的類風濕性關節炎，在開始恩博治療的幾個星期內就發生嚴重不良反應(見4.4節)。恩博治療可能會增加已具有敗血病症病人的死亡率。

使用恩博曾有伺機性感染的報告，包括侵入性黴菌、原生蟲、細菌(包括*Listeria*與*Legionella*)與非典型分枝桿菌感染。依據一個整合的臨床試驗數據組，15402個使用恩博的患者中，發生伺機性感染的整體機率爲0.09%。調整後的發生機率爲0.06%事件每100個病人年。在上市後經驗，全球發生伺機性感染的報告案例將近一半是侵入性黴菌感染。最常見的侵入性黴菌感染是*Pneumocystis*與*Aspergillus*。在發生伺機性感染的死亡病例中，有超過一半是侵入性黴菌感染。在大部分死亡病人是罹患*Pneumocystis*肺炎，未確定原因之全身性黴菌感染與麴菌病(Aspergillosis)(參見4.4節)。

自體抗體

在多時間點測量病人的血清樣本中的自體抗體。評估類風濕性關節炎病人的抗核抗體(antinuclear antibody；ANA)，新發生ANA抗體陽性(≥1:40)之病人百分比，恩博治療組的病人(11%)較安慰劑組(5%)爲高。新發生抗雙股螺旋DNA抗體陽性的病人百分比也較高(利用放射免疫分析法測得恩博治療組爲15%，安慰劑組爲4%；以Crithidia luculiae分析法測得恩博治療組爲3%，而安慰劑組爲零)。與安慰劑組比較，恩博治療組產生抗cardiolipin抗體的增加比例相似。恩博長期治療對免疫疾病的影響目前尚未知。

有病人(包括類風濕因子陽性的病人)罹患其他與類狼瘡症狀相關的自體抗體或紅疹(經由臨床表現與活體組織顯示有亞急性狼瘡或盤型狼瘡存在)的少數報告。

全血球減少症與再生不良性貧血

有罹患全血球減少症與再生不良性貧血，甚至因而死亡的上市後案例報告(見4.4節)。

間質性肺部疾病

有罹患間質性肺部疾病(包括肺炎和肺纖維化)，甚至因而死亡的上市後案例報告。

與anakinra合併治療

相較於單獨使用恩博，兩者併用的研究顯示會增加嚴重感染的風險，2%的病人(3/139)罹患嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球數(absolute neutrophil count) < 1000 /mm³)。有一病人在嗜中性白血球減少情況下罹患蜂窩性組織炎，並於住院治療後痊癒。

孩童

在幼年型慢性關節炎病童的不良反應

一般而言，不良反應在幼年型慢性關節炎兒童的發生率及形式與成人相似。下列的段落將討論兒童與成人或其他特殊狀況下的差異。

在一個以2至18歲幼年型慢性關節炎病人的臨床實驗報告中，所發生的感染型式通常是輕微至中度的，並與一般門診的小兒科病人所常見的具一致性。所發生的嚴重不良反應包括水痘(具有治療後無後遺症的無菌性腦膜炎徵候症狀)(見4.4節)、闌尾炎、腸胃炎、抑鬱症/人格異常、皮膚潰瘍、食道炎/胃炎、A型鏈球菌敗血性休克、第I型糖尿病、軟組織及手術後傷口感染。

在69位年齡在4至17歲幼年型慢性關節炎病人的臨床實驗報告中，在試驗的三個月中(第一部分，開放性試驗)，接受恩博治療的69位幼年型慢性關節炎病人有43位(62%)曾發生感染現象，發生率與嚴重度與完成12個月開放性延長試驗的58位病人相似。在幼年型慢性關節炎病人的其他不良反應之形式與發生率，與接受恩博治療的成年類風濕性關節炎病患的臨床試驗所觀察之結果相似，且大部分是輕微的。接受三個月恩博治療的69位幼年型慢性關節炎病人有些不良反應較349位成年類風濕性關節炎病患更爲常見，這些反應包括頭痛(19%的病人，每年每個病人1.7件)，噁心(9%，每年每個病人1.0件)，腹部疼痛(19%，每年每個病人0.74件)及嘔吐(13%，每年每個病人0.74件)。

幼年型慢性關節炎的臨床試驗中有4個巨噬細胞活化症候群的報告。

在上市後資料中，使用恩博治療的幼年型慢性關節炎中有發炎性腸疾病的報告，包括有極少數的病例有正向的再激發(rechallenge)反應(參見4.4節)。

在乾癬病童的不良反應

在一個48週，以211個4至17歲幼年乾癬病人的臨床實驗報告中，不良反應的發生與成年乾癬病人相似。

4.9 過量

在類風濕性關節炎病患的臨床試驗中，並未觀察到本藥與劑量限制有關的毒性作用。目前所評估的最高劑量爲接受32 mg/m²靜脈注射起始劑量後，接著每星期二次皮下注射16 mg/m²的劑量。有一個類風濕性關節炎的病患錯誤的自我皮下注射恩博62公絲的劑量，每週二次，持續三個星期，不過並未產生不良反應。目前恩博尚無解毒劑。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥理治療學分類：免疫抑制，腫瘤壞死因子(TNF-α)抑制劑。

ATC Code : L04AB01

腫瘤壞死因子(TNF)是類風濕性關節炎發炎步驟中的一種主要的細胞激素(cytokine)。在乾癬性關節炎病人的滑液與乾癬組中，以及僵直性脊椎炎病人的血清與滑液組織中也可發現較高濃度的TNF。與其他未受侵犯部位比較，由發炎細胞(包括T細胞)引起的發炎反應會增加乾癬部位的TNF濃度。Etanercept爲TNF結合到細胞表面接受體的競爭性抑制劑，因而抑制TNF的生物活性。TNF及淋巴毒素(lymphotoxin)是造成發炎的cytokine前驅物質，分別結

合在二種不同的細胞表面接受體：55-kilodalton (p55)及75-kilodalton (p75)的腫瘤壞死因子接受體(TNFRs)。二種TNFRs皆以與細胞膜結合及可溶解的型式自然存在，可溶的TNFRs被認為可調節TNF的生物活性。

TNF及淋巴毒素主要以homotrimer型式存在，其生物活性依賴與細胞表面TNFRs的交叉結合。可溶解的二元體(dimeric)接受體(如Etanercept)較單元體(monomeric)接受體與TNF具較高的親和力，被認為是TNF結合至細胞膜接受體的強效競爭性抑制劑。另外，在二元體接受體的構造中使用免疫球蛋白Fc部分作為溶合部位，會使得本藥具較長的血清半衰期。

作用機轉

類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎的許多關節病理及乾癬的皮膚病理是由發炎前驅物質當媒介且受控於與TNF連結的網狀系統。Etanercept的作用機轉被認為是會競爭性抑制TNF結合到細胞表面TNFR，造成TNF生物性的不活化，以防止TNF調節的反應。Etanercept亦可能會調節被TNF誘發(或調節)的更下游分子(如：cytokines、附著分子或蛋白酶素)所控制的生物反應。

臨床療效與安全性

此節收錄的資料是來自四個類風濕性關節炎成年患者的隨機對照試驗、一個乾癬性關節炎成年患者試驗、一個僵直性脊椎炎成年患者試驗、四個成人乾癬試驗、二個多關節幼年型慢性關節炎試驗與一個幼年病童乾癬試驗。

成人類風濕性關節炎

曾以隨機分配、雙盲，以安慰劑為對照組的臨床試驗進行恩博的有效性評估。此試驗納入234位具有活動性類風濕性關節炎的成年病人，這些病人至少曾接受一種(不超過四種)但治療無效之疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)。每週二次皮下注射10公絲或25公絲恩博或安慰劑，連續六個月。這個控制的試驗，採用美國風濕醫學會(ACR)反應標準來評估類風濕性關節炎改善的百分比。與對照組相比，在第三及第六個月觀察的結果，以恩博治療病人的ACR 20及50反應較大(ACR 20在第三個月與第六個月分別為：恩博組62%與59%，對照組23%與11%；ACR 50在第三個月與第六個月分別為：恩博組41%與40%，對照組8%與5%；恩博相對安慰劑組於所有ACR20與ACR50反應：≤0.01)。

約有15%的受試者在以恩博治療的第三及第六個月時達到ACR 70反應，相較之安慰劑組只有低於5%的比例。在以恩博治療的病人之臨床反應一般出現在開始治療後1至2個星期，而且幾乎都發生在三個月內，並可從劑量反應曲線得知，投與10公絲劑量的結果介於安慰劑及25公絲劑量之間。對於所有ACR標準及其他非ACR反應標準之類風濕性關節炎疾病的測量結果(如晨僵感)，在所有的項目中，恩博治療組皆明顯優於安慰劑組。在試驗期間，每三個月進行健康評估問卷調查(HAQ)，調查項目包括失能程度、生命力、精神健康狀態、一般健康狀態及與關節炎有關的健康狀態次項目。在第三個月及第六個月時，相較於對照組的病人，接受恩博治療病人的所有健康評估問卷調查內次項目皆有所改善。

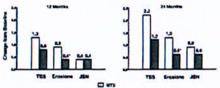
在中止恩博治療後，關節炎的症狀通常會在一個月內復發。

依據開放性試驗結果，在中止恩博治療後再度接受恩博治療達24個月，會達到與未中斷恩博治療病人相似程度的治療反應。開放性延長治療試驗結果顯示，未中斷恩博治療的病人可觀察到持續、耐久的治療反應達48個月，不過目前沒有更長時間使用的經驗。

一隨機分配、盲性，以X光照片之活性控制研究評估作為研究目標，在632位從未接受過methotrexate治療的活動性類風濕性關節炎病人(病期<三年)，比較恩博與口服methotrexate的治療效益。每週二次皮下注射10公絲或25公絲的恩博，持續24個月。在試驗的前面八週，methotrexate的劑量由每週7.5公絲增加到每週20公絲，並持續至24個月。25公絲恩博的臨床改善效果與前二個試驗所觀察到的結果相同，亦維持到24個月。在投藥前，病人具有中等程度的失能，平均HAQ分數在1.4至1.5之間。以25公絲恩博治療12個月後可獲得實質上的改善，約44%病人的HAQ分數可達成正常值(少於0.5)。這些效益仍可維持到試驗的第二年。

在這個試驗中，關節結構性的傷害以影像學評估，並以合計的SHARP分數及其項目(Total Sharp Score，TSS)、侵蝕性分數及關節空間隙狹隘分數(JSN)的改變呈現結果。在實驗開始及第6、12、24個月時進行手部/腕部及足部影像學。投與10公絲恩博劑量對結構性傷害的作用，皆小於投與25公絲劑量。在12個月與24個月的試驗期間，25公絲的恩博在侵蝕性分數方面明顯較methotrexate為佳。25公絲恩博與methotrexate在TSS及JSN方面無統計上的差異。試驗結果請見下圖。

影像學評估惡化情況：類風濕性關節炎病人(病期<三年)之恩博與口服methotrexate的治療效益比較



另一個活性對照、雙盲、隨機分配試驗中，以682位罹患6個月到20年(中位數為5年)活動性類風濕性關節炎且至少對一個疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)(不包括methotrexate)沒有療效反應的患者為對象，比較單獨以恩博治療(每週一次25公絲)、單獨以methotrexate治療(每週7.5到20公絲，劑量中位數為20公絲)以及同時以恩博與methotrexate合併治療評估臨床有效性、安全性與影像學評估惡化情況。

與兩組單獨治療組比較，恩博與methotrexate合併治療組的病人之ACR 20、ACR 50與ACR 70反應顯著升高且在24週與52週的DAS與HAQ指數明顯改善(結果見下表)。在24個月後也觀察到相同的情形，恩博與methotrexate合併治療組明顯地優於恩博或methotrexate兩組單獨治療組。

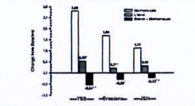
臨床藥效結果：罹患6個月到20年類風濕性關節炎病人以恩博與METHOTREXATE及恩博與METHOTREXATE合併治療之比較

評估指標	Methotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexate (n = 231)
ACR反應[a]			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5%$^{\dagger,\varphi}$
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2%$^{\dagger,\varphi}$
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8%$^{\dagger,\varphi}$
DAS			
基準線指數[b]	5.5	5.7	5.5
第52週的指數[b]	3.0	3.0	2.3$^{\dagger,\varphi}$
緩解[c]	14%	18%	37%$^{\dagger,\varphi}$
HAQ			
基準線	1.7	1.7	1.8
第52週	1.1	1.0	0.8$^{\dagger,\varphi}$

a　未完成12個月試驗的病人，視為沒有反應。
b　疾病活動度積分(Disease Activity Score (DAS))的數值為平均後的結果。
c　緩解定義為 DAS <1.6
成對比較p-values：† = $p < 0.05$為Enbrel + methotrexate vs methotrexate的比較。
而φ = $p < 0.05$為Enbrel + methotrexate vs Enbrel的比較

恩博組在第12個月的影像學評估惡化情況明顯優於methotrexate組，而併用組則以緩慢的影像學評估惡化情況明顯優於兩個單獨使用組(見下表)。

影像學評估惡化情況：罹患6個月到20年類風濕性關節炎病人以恩博與Methotrexate及恩博與methotrexate合併治療之比較(12個月的結果)



成對比較p-values　* = $p < 0.05$為Enbrel vs methotrexate的比較；
† = $p < 0.05$為Enbrel + methotrexate vs methotrexate的比較
而φ = $p < 0.05$為Enbrel + methotrexate vs Enbrel的比較

在24個月後也觀察到相同的情形，恩博與methotrexate合併治療組明顯地優於恩博或methotrexate兩組單獨治療組。同樣地，在24個月後也觀察到恩博單獨治療組明顯地優於methotrexate單獨治療組。

若將不論任何原因而退出試驗的病人視為惡化，以此來做分析，在24個月時，沒有惡化(TSS變化≤0.5)的病人百分比，恩博併用methotrexate組高於恩博組與methotrexate組兩單獨治療組(各組分別為62%、50%與36%；$p < 0.05$)。而單獨治療組間的差異也很明顯($p<0.05$)。部分完成全部24個月治療試驗的病人，其未惡化比率分別為78%, 70%及61%。

一有420位活動性類風濕性關節炎病人參與的雙盲、安慰劑對照組試驗，做為評估每星期一次50公絲恩博(兩次25公絲皮下注射)的安全性與有效性。在此試驗中，53位病人給予安慰劑、214位病人每週一次給予50公絲、153位病人每週兩次給予25公絲恩博。比較第八週的類風濕性關節炎的徵兆與症狀資料，兩組恩博治療組的安全性與有效性相似；然而第16週則沒有顯示兩治療組有相似性。

成人乾癬性關節炎

以一隨機、雙盲、以安慰劑為對照組的研究，進行恩博的有效性評估。此試驗納入205位具有活動性乾癬性關節炎的病人(關節腫脹三個以上且關節疼痛三個以上)，這些病人年齡介於18歲到70歲之間，並且下列的形式中至少具有一種：(1)侵犯遠端指骨間關節(2)多處關節侵犯(無類風濕性結節且出現乾癬)(3)關節炎性虧損(arthritis mutilans)(4)不對稱型乾癬性關節炎；或(5)類似脊椎炎之僵直；且病人之斑狀乾癬直徑需≥2公分。病人曾接受下列藥物治療的比例為：NSAIDs (86%)、DMARDs (80%)與皮質類固醇(24%)。目前正使用MTX治療的病人(持續兩個月以上)，可以每週≤ 25公絲的劑量繼續治療。每週兩次皮下注射25公絲的恩博(根據類風濕性關節炎之劑量研究)或安慰劑，連續六個月。在此雙盲研究結束後，病患可再進入另一2年期之長期開放性延伸研究。

其結果以病人達到ACR 20, 50, 70反應的百分比以及依據乾癬性關節炎藥物反應改善標準(PsARC)的百分比表示，結果列於下表中：

在以安慰劑為對照組的試驗中，乾癬性關節炎病人的反應

乾癬性關節炎病人的反應		病人百分比 安慰劑組 (n = 104)	恩博[a] (n = 101)
ACR 20	第三個月	15	59[b]
	第六個月	13	50[b]
ACR 50	第三個月	4	38[b]
	第六個月	4	37[b]
ACR 70	第三個月	0	11[b]
	第六個月	1	9[c]
PsARC	第三個月	31	72[b]
	第六個月	23	70[b]

a　每週兩次，皮下注射恩博25公絲
b　$p < 0.001$, 恩博vs. 安慰劑組
c　$p < 0.01$, 恩博vs. 安慰劑組

在使用恩博的乾癬性關節炎病人中，前四週的臨床反應明顯，且治療的六個月期間效果持續。在疾病活性的所有測量中，恩博治療組明顯優於安慰劑組($P<0.001$)，且併用methotrexate與無併用methotrexate的藥物反應相近。使用HAQ量表的殘疾程度來評估乾癬性關節炎病人在每個時間點的生活品質，發現使用恩博治療的乾癬性關節炎病人，與對照組比較($P<0.001$)，在每個時間點皆有明顯的改善。

乾癬性關節炎病人已進行了影像學評估惡化情況變化。手部與腕部的影像學取於基線6、12、24個月。第12個月的合計的SHARP分數(Total Sharp Score；TSS)修改後列於下表。若將不論任何原因而退出試驗的病人視為惡化，以此來做分析，在12個月時，沒有惡化(TSS變化≤ 0.5)的病人百分比，恩博治療組高於安慰劑組(分別為73%與47%；$p \leq 0.001$)。在第二年繼續使用恩博治療的病人並不會造成影像學評估持續的惡化。遠關節受損之緩解在多關節對稱型的病人中觀察到。

合計的SHARP分數平均(從基線)之年度改變

時間	安慰劑組 (n = 104)	Etanercept組 (n = 101)
12 個月	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09)[a]

SE = 標準誤差(standard error)
a　$p = 0.0001$

在雙盲期間身體活動功能因恩博治療而得到改善，此利益可維持在兩年長期接觸此治療。由於參與研究的病人數太少，所以沒有足夠的數據顯示恩博有治療類僵直性脊椎炎之乾癬性關節病變的療效。

並沒有試驗做過以每週一次50公絲的療程治療乾癬性關節炎病人。這群病人的每週一次劑量療程的療效證據，是基於僵直性脊椎炎病人的試驗資料而來的。

成人僵直性脊椎炎

有三個隨機、雙盲、有安慰劑對照組、共401位病人參與的試驗，比較了每週2次25公絲恩博與安慰劑的有效性(其中203位以恩博治療)。其中最大的試驗(n=277)納入具有活動性僵直性脊椎炎的病人，這些病人年齡介於18歲到70歲之間，其定義為平均發病期間視覺類比量表(visual analog scale, VAS)≥30與晨僵感強度並加上下列三種參數中至少兩者的VAS≥30：病人總體性的評估；夜間背痛與整體背痛的平均VAS值；Bath僵直性脊椎炎功能指數中10個問題的平均(BASFI)。病人可繼續服用穩定劑量的DMARDs、NSAIDS、或類固醇。本試驗不包括脊椎完全僵硬的病人。在138位病人中，劑量為連續六個月每週二次皮下注射25公絲恩博(根據類風濕性關節炎病人之劑量試驗)或安慰劑。

有效性的主要評估為僵直性脊椎炎活性量表(ASAS)的4項評估(病人總體性的評估、背痛、BASFI、與發炎)中至少3項改善20% (ASAS 20)，且其餘項目沒有惡化傾向。ACR 50及70的定義採用相同的標準，只是改善程度分別為50%或70%。相較於對照組，以恩博治療在ASAS 20評估上在開始治療兩星期後就有明顯的改善。

在安慰劑對照試驗中，僵直性脊椎炎病人的反應

僵直性脊椎炎反應	病人百分比 安慰劑組 N=139	恩博組 N=139
ASAS 20		
兩星期	22	46[a]
三個月	27	60[a]
六個月	23	58[a]
ASAS 50		
兩星期	7	24[a]
三個月	13	45[a]
六個月	10	42[a]
ASAS 70		
兩星期	2	12[b]
三個月	7	29[b]
六個月	5	28[b]

a　$P<0.001$，恩博vs.安慰劑
b　$P=0.002$，恩博vs.安慰劑

使用恩博的僵直性脊椎炎病人中，臨床反應出現於第一次追蹤(2星期)時且持續於六個月的治療期，一開始併用或未併用其他療法的病人，其反應皆相似。

在另兩個較小型的僵直性脊椎炎試驗中也獲得類似的結果。

在第4個雙盲、有安慰劑對照組，共356位活動性僵直性脊椎炎病人的試驗中，比較評估了恩博每週一次50公絲(2劑皮下25公絲注射)與恩博每週2次25公絲的安全性與療效。結果顯示，兩組的安全性與療效相似。

成人乾癬

恩博建議使用的病人範圍已於4.1節定義。研究對象中治療無效的病人定義為反應不足(PASI <50或PGA低於好)，或治療中病情惡化，且病人至少接受三種主要全身性治療中的一種並在充足的時間內獲得足夠劑量以評估其反應。

患有中度至重度乾癬的病人，恩博相對其他全身性療法的有效性尚未有直接試驗評估。相對地，恩博的安全性與有效性已經由四個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗評估。四個試驗的主要療效指標為12週期間，每個治療族群達到PASI 75的比例(換言之，至少乾癬範圍及嚴重度指標(PASI)與基準點相比改善了75%)。

研究一為18歲以上且體表10%以上具活動性但臨床上穩定的乾癬病人為對象之第2階段試驗，112位病人隨機分配使用每週兩次25公絲恩博(n=57)或安慰劑(n=55)達24週。

研究二評估652位慢性乾癬的病人並以與研究一相同的收納標準(PASI ≥10)篩選。連續6個月給予每週一次25公絲，每週兩次25公絲或每週兩次50公絲。在前12個月的雙盲試驗期間，給予病人安慰劑或三種恩博治療劑量中的一種。治療12週後，安慰劑組的病人在未告知下開始給予恩博(每週兩次25公絲)；活性治療組的病人則繼續服用原本的藥物直到24週。

研究三評估583位病人並以與研究二相同的標準篩選。此試驗中，前12週病人給予每週兩次25公絲或50公絲的恩博，或安慰劑。之後24週所有病人給予每週兩次25公絲的恩博(開放標籤)。

研究四評估142位病人並以與研究二及研究三相似的標準篩選。此試驗中，前12週病人給予每週一次50公絲的恩博或安慰劑。之後12週所有病人給予每週一次50公絲的恩博(開放標籤)。

研究一中，恩博治療組在12週時具有PASI 75反應的病人比例(30%)明顯大於安慰劑治療組(2%)($P<0.0001$)。第24週時，恩博治療組達到PASI 75的病人比例為56%。安慰劑治療組則為5%。研究二、三與四的主要結果列於下方。

在研究二、三與四中，乾癬病人的反應

	研究二					研究三			研究四		
	安慰劑	Enbrel				安慰劑	Enbrel		安慰劑	Enbrel	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
反應 (%)	n = 166 12週	n = 162 12週	n = 162 24週[a]	n = 164 12週	n = 164 24週[a]	n = 193 12週	n = 196 12週	n = 196 12週	n = 46 12週	n = 96 12週	n = 90 24週[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0.0001$ (相對於安慰劑組)
a. 在研究二與研究四中，因為最初的安慰劑組從13到24週開始每週兩次給予25公絲或每週一次給予50公絲恩博，所以24週時沒有與安慰劑組做統計上的比較
b. Dermatologist Static Global Assessment。以0或1表示0到第5等級之清除(clear)或幾乎清除給予恩博之乾癬病人之療效反應，相對於安慰劑組，在前兩週最為明顯且持續於治療的24週內。

在病人於24週時，因達到PASI改善至少50%而停止治療期間，研究二也有藥物戒斷(withdrawal)期間。有病人因停藥後發生回躍反應(rebound)(PASI ≥基準點的150%)與復發情形(定義為至少失去一半從開始到24週所達成之改善)而停止治療。於藥物戒斷期間，在平均時間到三個月的疾病復發時間內，乾癬症狀逐漸回復。無觀察到有疾病回躍反應與嚴重乾癬相關性不良反應。有某些跡象支持初期對治療有反應的病人再次使用恩博有其益處。

研究三中，大多數病人(77%)初期隨機分配於使用每週兩次50公絲的劑量，且於12週時減少恩博劑量到每週兩次25公絲並維持PASI 75直到36週。對於療程中皆給予每週兩次25公絲的病人，其PASI 75之反應於12週至36週之間持續改善。

研究四中，恩博治療組的病人(38%)在12週時達到PASI75的比例較安慰劑組的病人(2%)高($p<0.0001$)。整個研究期間都接受每週一次50公絲恩博治療的病人，反應持續改善，有71%病人在24週達到PASI75。

在持續給予恩博的長期(至多34週)開放性試驗，恩博的療效是持續的,且安全性和短期使用相當。

臨床試驗數據的分析並沒有顯示任何基礎疾病特徵，可幫助臨床醫師選擇最適當的劑量(間歇或持續)。因此，需依據醫師的判斷與個別病人的需求來選擇間歇或持續治療。

恩博的抗體

在部份接受恩博治療病患的血清中能測得恩博的抗體，這些抗體都是非中和性且通常為暫時性的。研究結果顯示，產生抗體與臨床療效或不良反應沒有關聯性。

在接受核准劑量範圍內的恩博治療12個月後，累積約有6%的類風濕性關節炎受試者、7.5%的乾癬性關節炎受試者、2%的僵直性脊椎炎受試者、7%的乾癬受試者、9.7%幼年乾癬受試者和3%的幼年型慢性關節炎受試者會產生抗恩博抗體。

在長期研究(至多3.5年)中發現，受試者產生恩博抗體的比例會隨著使用期間而增加。然而，由於其暫時性的特質，於類風濕性關節炎受試者和乾癬性關節炎受試者在每個檢測點有測得抗體的發生率小於7%。

在乾癬的長期研究中，病患接受每週兩次50公絲治療達96週，約9%的檢測點有測得抗體。

孩童

兒童多關節性幼年型慢性關節炎

以納入69位患有不同起始形態的多關節性幼年型慢性關節炎病童為受試者的二部分試驗，評估恩博的安全性及有效性，年齡在4至17歲之間，具中度至重度活動性多關節性幼年型慢性關節炎，對methotrexate不具反應性或不耐受的病童被納入試驗，病人仍持續接受穩定劑量的單一種非類固醇抗發炎藥與/或prednisone治療(<0.2 mg/kg/day或最大劑量10公絲)。第一部分所有的病人皆每週接受二次0.4 mg/kg (每次最大劑量為25公絲) 恩博皮下注射。第二部分則是將接受恩博治療後第90天具有臨床反應的病患，隨機分配為繼續接受恩博治療組或接受安慰劑組，持續四個月，以評估疾病狀態。使用JRA改善定義(Definition of Improvement, DOI)，以六項JRA核心標準中至少三項有≥30%改善及在六項中少於一項有≥30%惡化，包括發病關節數，運動的限制、醫師及病人(或父母)總體性的評估、功能性評估及紅血球沉降速率(ESR)。病情擴大之定義為JRA核心標準中有三項產生≥30%的惡化及六項JRA核心標準中沒有一項以上產生≥30%的改善，以及至少具有二個發病的關節。

在第一部分的試驗，69位病人中有51位(74%)產生臨床上的反應，並進入第二部分試驗。接受恩博治療的25位病人中有六位(24%) 病情擴大，而接受安慰劑的26位病人中有20位(77%)病情擴大($p=0.007$)。從第二部分試驗開始算起，產生病情惡化的中間數值在接受恩博治療組病人為116天，而安慰劑組為28天，對於接受恩博治療第90天時具有臨床反應的病人，在進入第二部分試驗時有些仍持續接受恩博治療，其病情改善現象可由第三個月延續至第七個月，但是接受安慰劑組病人則未產生改善現象。

對於多關節性幼年型慢性關節炎病人在開始恩博治療三個月後沒有藥物反應者，目前並尚無評估持續使用恩博治療的試驗。此外，研究並無針對幼年型慢性關節炎病人在長期使用恩博下評估停止或降低其建議劑量的效果。

恩博單一治療(病人數103)，恩博併用methotrexate (病人數294)和methotrexate單一治療(病人數197)的長期安全性評估約3年，收錄594位2到18歲幼年型慢性關節炎兒童，其中2到3歲有39位。整體而言，使用恩博比單獨使用methotrexate感染機率較高(3.8 versus 2%)，而且與使用恩博有關的感染，其嚴重程度更高。

幼年乾癬

恩博的有效性已經由一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗在211個4到17歲中度至重度乾癬(sPGA score ≥3、面積超過身體面積(BSA)的10%及PASI ≥12)的病童評估。符合條件的病患必須曾經接受過光照療法或全身性治療，或以局部治療無法有效控制。

病患接受0.8公絲/公斤的劑量(最大劑量為50公絲)或安慰劑，每週一次，共12週。在12週時，恩博治療組的病人有療效反應(例如：PASI75)的比例較安慰劑組的病人高。

第12週幼年乾癬病人的反應

	Enbrel 0.8 mg/kg QW (N = 106)	安慰劑 (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "clear" 或 "minimal", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

sPGA - static Physician Global Assessment.
a　$p < 0.0001$ (相對於安慰劑組)

在接受12週雙盲治療後，所有的病患都繼續接受24週的恩博0.8公絲/公斤(最大劑量為50公絲)。在開放性期間的觀察結果與雙盲期間相似。

在隨機分配撤回期間，相較於再次隨機分配到恩博治療組的病患，再次隨機分配到安慰劑組的病患遭遇疾病復發(低於PASI 75療效反應)明顯的較多。

在持續治療期間，療效反應持續維持至48週。

181位幼年乾癬兒童參與一個超過48週，至多2年，每週每公斤使用恩博0.8公絲一次(最高50公絲)之開放性評估長期安全性和療效的研究。與原先的48週研究結果呈現一致性，長期使用恩博並無發現任何新的安全性疑慮。

5.2 藥動學特性

Etanercept的血清中濃度以ELISA方法測定，此法可檢測出與ELISA反應之代謝物及原型成分。Etanercept皮下注射後，於注射部位緩慢吸收，在投與單次劑量後約48小時可達最高血中濃度。絕對生體可用率為76%。每週投藥二次，所達到的穩定狀況濃度約為單次投與後的二倍。在健康志願者單次皮下注射25公絲恩博的平均最高血清濃度為1.65±0.66 μg/ml，平均濃度曲線下面積為235±96.6 μg•hr/ml。劑量反應比例尚未正式進行評估，但是觀察在投藥劑量範圍內的廓清率，並未發現明顯的飽和現象。

Etanercept的濃度與時間分佈曲線為雙指數曲線。Etanercept的分佈體積中間值為7.6公升，穩定狀態的分佈體積為10.4公升。Etanercept在身體的清除率緩慢，半衰期長，約為70小時。類風濕性關節炎病患的廓清率約為每小時0.066公升，較健康志願者的每小時0.11公升略低。此外，恩博對於類風濕性關節炎病人、僵直性脊椎炎病人與乾癬病人的藥動機轉類似。

穩定狀態下，治療類風濕性關節炎病人的平均血漿濃度，在每週一次50公絲恩博(n=21) vs 每週兩次25公絲恩博 (n=16)分別為C_{max}：2.4 mg/l vs 2.6 mg/l，C_{min}：1.2 mg/l vs 1.4 mg/l、與局部AUC：297 mgh/l vs 316 mgh/l。在一開放標記、單一劑量、雙治療組、交叉試驗中，發現健康受試者單一使用50 mg/ml的etanercept 注射劑與同時使用兩次25 mg/ml 具生物相等性。在僵直性脊椎炎病人族群的藥物動力學分析中，etanercept於穩定狀態下的AUCs，在恩博每週一次50公絲組 (N=154) 與每週兩次25公絲組(N=148)，分別是466 μg*hr/mL與474 μg*hr/mL。雖然在投與放射線標定之etanercept於病患及健康志願者後，可於尿液中測得排除之放射性活性，但是並未觀察到急性腎臟或肝臟衰竭病人有較高的etanercept尿中濃度，因此對於腎臟或肝臟功能受損的病人，無需調整etanercept的劑量。在男性與女性的藥動學性質並無不同。Methotrexate不影響etanercept的藥動學性質。恩博對methotrexate在人類的藥動學之影響，目前尚未進行研究。

特殊族群

老年病患

Etanercept的血清濃度對老年病患的影響曾以族群的藥動學分析進行研究。年齡在65至87歲病人的廓清率及量，與年齡低於65歲的病人相近。

孩童

多關節性幼年型慢性關節炎病患

在以恩博治療多關節性幼年型慢性關節炎的臨床實驗中，每週二次投與69位病人(年齡在4至17歲)0.4公絲/公斤劑量的恩博，為期三個月，血清濃度曲線特性與成年類風濕性關節炎病患相似。在最年輕的病患族群(年齡為四歲)的廓清率(隨著體重正常增加而增加)較年齡較長兒童(12歲)及成人為低。模擬劑量的實驗結果顯示，年紀較大兒童(10-17歲)的血清中濃度與成人近似，而年齡較小的兒童的血中濃度則較低。

幼年乾癬病患

幼年乾癬(4到17歲)病患接受0.8公絲/公斤的劑量(最大劑量為50公絲)，每週一次，至多48週。到達穩定狀態的平均波谷濃度在12、24和48週時的範圍為1.6至2.1 mcg/ml。在幼年乾癬病患觀察到的平均濃度與多關節性幼年型慢性關節炎病患(0.4公絲/公斤劑量的恩博，每週兩次，每週最大劑量50公絲)相似。這些平均濃度與成年乾癬病患以每週25公絲恩博、每週兩次相似。

5.3 臨床前安全試驗數據

在恩博的毒理學實驗中，並無劑量限制與標的器官毒性的證據。經由一組離體及活體實驗結果認為，恩博不具基因毒性。由於恩博在嚙齒類動物會產生中和性抗體，因此未進行恩博的致癌性、生殖力及出生後毒性之標準實驗。

在單次皮下注射2000公絲/公斤或靜脈注射1000公絲/公斤的劑量於小鼠及大鼠的實驗中，並未發現恩博引起之致死性的或明顯的毒性作用。每週二次連續皮下注射4或26週15公絲/公斤劑量之於cynomolgus猴，此一劑量所獲得之AUC血清濃度超過人類建議劑量(25公絲)所獲得之血清濃度的27倍，但並未產生劑量限制或標的器官毒性作用。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Sucrose
Sodium chloride
L-Arginine hydrochloride
Sodium phosphate monobasic dihydrate
Sodium phosphate dibasic dihydrate
Water for Injection

6.2 不相容性

目前尚未進行不相容性之研究，因此本藥不可與其他藥品混合使用。

6.3 儲存之特別注意事項

2°C-8°C冷藏儲存。不可冷凍。保存充填好的注射針在外盒中以避光。

6.4 包裝之材料及成份

透明玻璃注射器(第I型玻璃)與不銹鋼針頭，橡膠針頭蓋與塑膠活塞。
每一包裝中含有4，8或24支恩博針筒裝注射劑與4，8或24個酒精棉。
針頭蓋含有乾燥的天然橡膠(乳膠)(見4.4)。並非每種包裝都會被販賣。

6.5 處置特別注意事項

任何未使用的藥品或廢棄物應依當地規定拋棄。

使用及操作說明

在注射之前，單次使用的恩博針筒裝注射劑應達到室溫(大約15到30分鐘)。當恩博針筒裝注射劑達到室溫前，針頭蓋不應被移除。液體應為澄清與無色或淡黃色與幾乎沒有可見粒子。

應依當地法規，處置任何未使用的產品或廢棄物。

版本：SPC 20110824-2

製造廠： Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG
地　址：Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany
包裝廠：Wyeth Pharmaceuticals
地　址： New Lane, Havant, Hampshire PO9 2NG, United Kingdom
藥商名稱：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司
藥商地址：新北市251淡水區中正東路二段177號