

警語：自殺意念與行為

- 使用LUMICEF治療的病人曾發生包括自殺身亡的自殺意念與行為。(5.1, 6.1)
- 對於有憂鬱症及/或自殺意念與行為病史之病人，開立處方之前，應衡量潛在風險和效益。(5.1)
- 有新的或惡化的自殺念頭和行為的病人，應適時轉介給心理健康醫師。(5.1)
- 對於有自殺意念或行為，新開始或惡化的憂鬱症、焦慮症或其他情緒變化等表現之病人，建議病人和照顧者應尋求醫療照護。(5.1)

適應症與用途

- 治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人(1.1)
 - 治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人(1.2)
 - 治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癬性關節炎成人病人(1.3)
- ※ ●治療患有活動性僵直性脊椎炎的成人病人(1.4)

用法・用量(本藥須由醫師處方使用)

- LUMICEF之建議劑量為第0、1和2週皮下注射210毫克，之後每2週給予210毫克。(2.1)

劑型與劑量

- 注射劑：每支單次劑量預充填注射針筒裝有210毫克/1.5毫升的溶液。(3)

禁忌

- 克隆氏症 (4)

警語和注意事項

- 感染**：曾發生嚴重感染。慢性感染或有重複感染病史的病人開始使用LUMICEF前，應先評估風險和效益。指示病人如果病人出現臨床上重要的慢性或急性感染的徵候或症狀時，應立即尋求醫療協助。如果發生嚴重感染，應停止使用LUMICEF，直到感染完全消除。(5.2)
- 結核病(TB)**：開始使用LUMICEF治療前，應先進行結核病感染評估。(5.4)
- 克隆氏症**：臨床試驗期間曾發生克隆氏症。若病人在使用LUMICEF時出現克隆氏症，應停止使用LUMICEF。(5.7)
- 疫苗接種**：避免同時使用LUMICEF與接種活性疫苗。(5.8)

不良反應

最常見的不良反應(發生率 $\geq 1\%$)為關節痛、頭痛、疲勞、腹瀉、口咽疼痛、噁心、肌肉疼痛、注射部位反應、流感、嗜中性白血球減少症，與癬感染等。(6)

通報不良反應，請聯繫全國藥物不良反應通報系統電話：02-23960100。

警語：自殺意念與行為

1 適應症與用途

2 用法・用量

- 2.1 劑量
- 2.2 在開始使用LUMICEF之前，應先進行結核病評估
- 2.3 重要的給藥說明
- 2.4 LUMICEF預充填注射針筒之準備工作

3 劑型與劑量

4 禁忌

5 警語和注意事項

- 5.1 自殺意念與行為
- 5.2 感染症
- 5.3 絕對嗜中性白血球降低
- 5.4 潛伏性結核病再活化的風險
- 5.5 開始治療前評估B型肝炎

5.6 開始治療前評估C型肝炎

5.7 克隆氏症

5.8 疫苗接種

6 不良反應

6.1 臨床試驗之經驗

6.2 免疫原性

7 藥物交互作用

7.1 活疫苗接種

7.2 細胞色素P450(CYP450)之受質

8 特定族群之用藥

8.1 懷孕

8.2 哺乳

8.3 兒科使用

8.4 老年人使用

8.5 腎功能不全病人

8.6 肝功能不全病人

9 藥物說明

10 臨床藥理學

10.1 作用機轉

10.2 藥效學

10.3 藥物動力學

11 非臨床毒物學

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

12 臨床試驗

13 包裝規格/保存與管理

13.1 包裝規格

13.2 保存與管理

14 病人諮詢資訊

警語：自殺意念與行為

使用LUMICEF治療的病人曾發生包括自殺身亡的自殺意念與行為。對於有憂鬱症及/或有自殺意念或行為病史之病人，開立處方LUMICEF之前，應衡量潛在的風險和效益。有新的或惡化的自殺意念和行為的病人，應適時轉介給精神科醫師。有新發病或惡化的憂鬱症、焦慮症或其他情緒變化等臨床表現的病人，建議病人和照顧者應尋求醫療照護[請參照「警語和注意事項」(5.1)]。

1 適應症與用途

1.1 斑塊性乾癬

治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人。

1.2 膿疱性乾癬

治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。

1.3 乾癬性關節炎

治療對疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無效或無法耐受的活動性乾癬性關節炎之成人病人。

1.4 僵直性脊椎炎

治療患有活動性僵直性脊椎炎的成人病人。

2 用法・用量(本藥限由醫師使用)

2.1 劑量

LUMICEF之建議劑量為第0、1和2週皮下注射210毫克，之後每2週給予210毫克。

若LUMICEF治療12週至16週後，未能達到適當的治療反應時，應考慮停止治療。在未達到適當反應的病人，繼續使用超過16週不太可能有更大的成效。

2.2 開始使用LUMICEF之前，應先進行結核病評估

在開始使用LUMICEF之前，應先進行評估病人是否有結核病感染[請參照「警語和注意事項」(5.4)]。

2.3 重要的給藥說明

LUMICEF以皮下注射給藥。每支預充填注射針筒為單次劑量。

務必要在醫療照護人員的指導和監督下使用LUMICEF。當醫療照護人員認為病人適當且病人已接受使用預充填注射針筒之皮下注射技術的適當訓練後，病人可自我注射LUMICEF。

告知採取自我給藥之病人給藥前務必要先研讀「使用說明書」並且必須注射所有的劑量[請參照「使用說明書」]。

請勿將LUMICEF注射在皮膚敏感、受傷、發紅、硬化、肥厚、落屑或被乾癬影響的部位。

2.4 LUMICEF預充填注射針筒之準備工作

●注射前，應讓LUMICEF預充填注射針筒回復到室溫(大約30分鐘)。不可使用其他方式回溫。在等候其回復到室溫時，請勿移除預充填注射針筒上的灰色針頭套。

●給藥前，目視檢查LUMICEF是否有顆粒和變色的現象。

LUMICEF為一種透明至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液。可能含有微量的半透明至白色的無定形蛋白質顆粒。如果發現溶液有混濁或變色的現象，或發現溶液中含有異物時，請勿使用LUMICEF。

●依據「使用說明書」中所指示的方式，指導病人使用預充填注射針筒並一次注射含有210毫克LUMICEF的完整量(1.5毫升)[請參照「使用說明書」]。

3 劑型與劑量

注射：單次劑量的預充填注射針筒，每支注射針筒裝有210毫克/1.5毫升的溶液。LUMICEF是一種透明至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液，可能含有微量的半透明至白色的無定形(非晶態)微粒。

4 禁忌

克隆氏症的病人，禁止施打LUMICEF，因為LUMICEF可能會導致克隆氏症惡化[請參照「警語和注意事項」(5.7)]。

5 警語和注意事項

5.1 自殺意念與行為

斑塊性乾癬的臨床試驗中，使用LUMICEF治療的病人曾發生自殺意念與行為，包括4件自殺身亡。乾癬性關節炎的臨床試驗中，使用LUMICEF治療的病人曾發生自殺意念與行為，包括1件自殺身亡。斑塊性乾癬試驗中的12週的安慰劑對照部分與乾癬性關節炎試驗中12或16週的安慰劑對照部分沒有自殺身亡的事件。在軸心型脊椎關節炎(僵直性脊椎炎和無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎)臨床試驗中未發生自殺意念和行為。有自殺或憂鬱症病史的LUMICEF使用者比沒有此病史的使用者有較高的自殺意念與行為發生率[請參照「不良反應」(6.1)]。使用LUMICEF治療與自殺意念和行為的風險增加之因果關係尚未被確立。

對於有憂鬱症或自殺病史的病人，在使用LUMICEF之前，開立處方者應衡量潛在的風險和效益。病人有新的或惡化的憂鬱症或自殺症狀，應適時地轉介給心理健康醫師。告知病人和照顧者當出現自殺意念或行為、新出現或惡化的憂鬱症、焦慮症或其他情緒變化等臨床表徵時，應尋求醫療照護。如果發生上述的不良事件時，開立處方者也應重新評估繼續使用LUMICEF治療的風險和效益。

由於以LUMICEF治療的病人曾經觀察到有自殺意念與行為，若使用LUMICEF治療12週至16週後，未能達到適當的治療反應時，應考慮停止使用LUMICEF治療。

5.2 感染

LUMICEF可能會提高感染的風險。斑塊性乾癬臨床試驗中，接受LUMICEF治療的受試者比接受安慰劑治療的受試者發生嚴重感染的比率較高(0.5%對0.2%)，而且黴菌感染的比率也較高(2.4%對0.9%)。在12週的隨機分配治療期間，有一位接受LUMICEF治療的受試者發生隱球菌腦膜炎(cryptococcal meningitis)導致停止治療。相似的感染風險亦見於軸心型脊椎關節炎(僵直性脊椎炎和無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎)及乾癬性關節炎病人[請參照「不良反應」(6.1)]。

在斑塊性乾癬的臨床試驗期間，LUMICEF治療組和ustekinumab治療組的感染和嚴重感染的暴露校正發生率相似。

有慢性感染或有重複感染病史的病人，在處方LUMICEF之前，應考慮其風險和效益。指示病人若出現临床上重要的慢性或急性感染的徵候或症狀時，應尋求醫療協助。如果病人發生嚴重感染或是對於感染的標準治療沒有反應時，應密切監測病人，並且停止使用LUMICEF治療，直到感染消除。

5.3 嗜中性白血球減少症

在斑塊性乾癬病人的12週安慰劑對照臨床試驗期間，接受LUMICEF的受試者有5.6%觀察到絕對嗜中性白血球降低，通常是短暫且可逆，LUMICEF組的受試者有0.5%發生 $\geq$ 第3級嗜中性白血球減少症($<1,000/\text{mm}^3$)，ustekinumab組有0.2%，而安慰劑組則無受試者發生。乾癬病人第3或第4級嗜中性白血球減少症並未與嚴重感染相關。相似的絕對嗜中性白血球降低風險亦見於軸心型脊椎關節炎(僵直性脊椎炎和無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎)及乾癬性關節炎病人[請參照「不良反應」(6.1)]。

5.4 潛伏性結核病再活化的風險

所有病人在開始使用LUMICEF之前，須評估是否有結核病感染。活動性結核病感染的病人不可使用LUMICEF。在LUMICEF給藥之前，先開始治療潛伏性結核病。

開始使用LUMICEF之前，對於過去有潛伏或活動性結核病史，但無法確認是否已接受充足治療過程的病人，考慮使用抗結核藥治療。接受LUMICEF治療的病人在治療期間和治療之後，應密切監測是否有活動性結核病的徵候和症狀。

5.5 開始治療前評估B型肝炎(請參考LUMICEF風險管理計畫)

開始以LUMICEF治療前，病人應先接受B型肝炎篩檢，包括B型肝炎表面抗原(HBsAg)、B型肝炎核心抗體(anti-HBc)，有B型肝炎感染血清學證據的病人應檢測HBV DNA。HBsAg陽性、HBsAg陰性且anti-HBc陽性的病人，在開始以LUMICEF治療前應會診有B型肝炎

炎治療專長的肝臟專科醫師進一步評估及考慮是否使用B型肝炎抗病毒治療。

5.6 開始治療前評估C型肝炎(請參考LUMICEF風險管理計畫)

開始以LUMICEF治療前，病人應先接受anti-HCV篩檢，必要時檢測HCV RNA。

5.7 克隆氏症

在乾癬的臨床試驗中，排除活動性克隆氏症的受試者，一位受試者在使用LUMICEF治療期間發生克隆氏症，導致停止治療。在其他臨床試驗中，觀察到使用LUMICEF的克隆氏症病人出現克隆氏症惡化。

克隆氏症的病人，禁止使用LUMICEF。

若病人在使用LUMICEF時發生克隆氏症，應停止使用LUMICEF。在20120104試驗中210毫克Q2W組，發現有兩位受試者有潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)，停止投藥。

5.8 疫苗接種

使用LUMICEF治療的病人，請勿同時接種活性疫苗。關於活性疫苗或非活性疫苗在正接受LUMICEF治療的病人引發免疫反應的能力，目前尚無資料。

6 不良反應

在仿單其他章節中對以下的嚴重不良反應有更詳細的討論：

- 自殺意念與行為[請參照「警語和注意事項」(5.1)]
- 感染[請參照「警語和注意事項」(5.2)]
- 克隆氏症[請參照「禁忌」(4)、「警語和注意事項」(5.7)]

6.1 臨床試驗之經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應發生率直接比較，亦可能無法反映臨床實際用藥的發生率。

斑塊性乾癬

安全評估群體包括對照性臨床試驗及其開放性延伸試驗中的4558位受試者(LUMICEF組有3066位，ustekinumab組有613位，和安慰劑組有879位)。受試者主要是男性(69%)，白人(91%)，年齡介於40至64歲之間(58%)。有三分之一的受試者在參加本次臨床試驗前曾使用過生物製劑。在臨床開發計畫中，有4464位受試者使用至少一劑LUMICEF；3755位受試者使用LUMICEF藥物至少1年。

第0至12週：

一項多中心、隨機分配、安慰劑對照的臨床試驗(臨床試驗1)，兩項多中心、隨機分配、安慰劑及活性藥對照的臨床試驗(臨床試驗2和3)，與一項劑量探索臨床試驗(臨床試驗4)的資料彙整分析，評估斑塊性乾癬病人使用LUMICEF (在第0、1、2週時每週給予210毫克，之後每2週給予210毫克)相較於安慰劑的安全性，治療12週。

在12週的隨機分配治療期間，各治療組(LUMICEF、ustekinumab和安慰劑)大約有1%的受試者，因不良事件而停止治療。導致停止LUMICEF治療之不良事件包括嗜中性白血球減少症、關節痛和蕁麻疹。LUMICEF組、ustekinumab組和安慰劑組的受試者發生嚴重不良事件的比例相近。

表1是概括在臨床試驗彙整分析的12週隨機分配治療期間，發生至少1%且LUMICEF 210毫克Q2W組的發生率高於安慰劑組的不良反應。

表1：斑塊性乾癬臨床試驗治療至12週，LUMICEF組的受試者的發生率≥1%且頻率高於安慰劑組的不良反應

不良反應	安慰劑組 (Placebo) (N=879) n(%)	LUMICEF 210 毫克 每2週給藥一次 (N=1496) ^a n(%)	Ustekinumab組 (N=613) ^b n(%)
關節痛	29(3.3)	71(4.7)	15(2.4)
頭痛	31(3.5)	64(4.3)	23(3.8)

疲勞	10(1.1)	39(2.6)	16(2.6)
腹瀉	10(1.1)	33(2.2)	5(0.8)
口咽疼痛	10(1.1)	31(2.1)	8(1.3)
噁心	10(1.1)	28(1.9)	6(1.0)
肌肉疼痛	3(0.3)	26(1.7)	4(0.7)
注射部位反應 (疼痛、紅 斑、瘀傷、出 血、瘙癢)	11(1.3)	23(1.5)	12(2.0)
流感	4(0.5)	19(1.3)	7(1.1)
嗜中性白血球 減少症	4(0.5)	15(1.0)	5(0.8)
癬感染 (足癬、變色 糠疹(汗斑)、 股癬)	2(0.2)	15(1.0)	3(0.5)

a 在12週的療程中，受試者分別於第0、1和2週時每週投與210毫克LUMICEF，之後每2週給藥一次。

b 臨床試驗2和3包括活性藥對照組- ustekinumab。

LUMICEF組的受試者至治療12週，發生率少於1%的不良反應是結膜炎和念珠菌感染(包括口腔[0.2%]、生殖道[0.1%]和食道[0.1%])，而安慰劑組則沒有受試者發生。

第0週至臨床試驗結束：

至第52週，嚴重不良事件的曝露校正發生率，在接受LUMICEF的受試者與接受ustekinumab的受試者相似。直至臨床試驗結束，治療中出現嚴重不良事件的曝露校正發生率與使用LUMICEF的受試者治療52週期間的發生率相似。

特殊的不良反應：

自殺意念與行為

在臨床試驗彙整分析的12週隨機分配治療期間，一位LUMICEF組的受試者企圖自殺，安慰劑組與ustekinumab組則沒有人發生。從試驗開始到第52週，自殺意念與行為的發生率，在使用LUMICEF的受試者為0.2/100人-年(7/4019)，使用ustekinumab的受試者為0.4/100人-年(2/613)。

在斑塊性乾癬的臨床試驗過程中，4464位使用LUMICEF的受試者，有34位出現自殺意念或行為(發生率為0.37/100人-年)。在10位企圖自殺或自殺身亡的受試者中有8位有憂鬱症及/或自殺意念或行為的病史[請參照「警語和注意事項」(5.1)]。

感染

12週隨機分配的治療期間，LUMICEF組發生感染的比率為25.4%，而安慰劑組為23.4%。感染症大多數是鼻咽炎、上呼吸道感染、咽炎、泌尿道感染、支氣管炎和流感，並不需要停藥。相較於安慰劑組，LUMICEF組發生黴菌感染的比率較高(1.8%對0.9%)。黴菌感染主要是非嚴重的皮膚和黏膜念珠菌感染[請參照「警語和注意事項」(5.2)]。

嗜中性白血球減少症

在12週隨機分配的治療期間，LUMICEF組的受試者有0.7%發生嗜中性白血球減少症。大多數的嗜中性白血球減少症的不良反應是暫時的。對於基礎值絕對嗜中性白血球計數(absolute neutrophil count)正常的受試者，LUMICEF組的受試者有6.8%發生絕對嗜中性白血球減少，而ustekinumab組有3.3%，安慰劑組有3.6%。LUMICEF組的受試者有0.5%發生≥第三級的嗜中性白血球減少症(<1000/mm³)，而ustekinumab組有0.2%，安慰劑組則沒有人發生。從第0週至臨床試驗結束，治療中出現的嗜中性白血球減少症之曝露校正發生率為0.4/100人-年(0.1/100人-年為≥第三級)。沒有嚴重的感染與嗜中性白血球減少症的案例有關[請參照「警語和注意事項」(5.2)]。

乾癬性關節炎

LUMICEF被研究於一項有三個安慰劑對照組的乾癬性關節炎試驗。整體的安全族群包含1126位受試者(751位LUMICEF，375位安慰劑)。一個對照性臨床試驗(試驗6)的安全族群包含167位受試者

(112位LUMICEF，55位安慰劑)，一個對照性臨床試驗(試驗7)包含475位受試者(316位LUMICEF，159位安慰劑)，一個對照性臨床試驗(試驗8)包含484位受試者(323位LUMICEF，161位安慰劑)。接受LUMICEF治療的乾癬性關節炎受試者與斑塊性乾癬受試者的安全性相同。

在為期12週(試驗6)或16週(試驗7與8)的隨機分派治療過程中，接受LUMICEF治療與安慰劑組的受試者出現不良事件的整體比例分別為：試驗6，LUMICEF組67.0%，安慰劑組65.5%；試驗7，LUMICEF組51.6%，安慰劑組44.7%；試驗8，LUMICEF組54.5%，安慰劑組64.0%。12週或16週中的隨機治療過程中，LUMICEF組發生不良反應的比例至少為1%且高於安慰劑組的不良反應為上呼吸道感染、疲倦、腹瀉、口潰瘍與暈眩(試驗6)、紅斑(試驗7)。

特殊的不良反應:

自殺意念與行為

整個研究的過程中(試驗6、7和8)，試驗6的一位接受LUMICEF治療的受試者自殺身亡。在12或16週隨機治療的期間(試驗6、7和8)，試驗8的一位接受LUMICEF治療的受試者出現自殺意念，安慰劑組則無。在開放性延伸試驗階段，試驗6的一位受試者出現自殺意念。整個研究的過程中，試驗7接受LUMICEF治療的受試者與試驗6、7和8安慰劑組未出現自殺意念與行為[*見警語與注意事項(5.1)*]。

感染

與斑塊性乾癬病人臨床試驗相似，試驗6和試驗7中，LUMICEF組受試者的感染比例高於安慰劑組。試驗7和試驗8的第0至16週，LUMICEF組出現嚴重的感染現象(試驗7：0.3%，試驗8：0.3%)，安慰劑組則未出現。試驗6中，LUMICEF組(0.9%)和安慰劑組(1.8%)皆出現嚴重感染。整個研究的過程中，嚴重感染之一項研究LUMICEF的多中心、隨機分派的安慰劑控制組試驗中，暴露校正發生率為一年中，每100位受試者出現2.6位(試驗6)，每100位受試者出現1.0位(試驗7)，每100位受試者出現0.8位(試驗8)。整個研究的過程中，藥物相關感染的暴露校正發生率為一年中，每100位受試者出現53.1位(試驗6)，每100位受試者出現24.0位(試驗7)，每100位受試者出現23.4位(試驗8)[*見警語與注意事項(5.2)*]。

嗜中性白血球減少症

嗜中性白血球減少症相關的暴露校正發生率為一年中，每100位受試者出現0.3位(試驗6)，每100位受試者出現2.0位(試驗7)，每100位受試者出現4.0位(試驗8) [*見警語與注意事項(5.3)*]。

※ 僵直性脊椎炎

在一項多中心、隨機、安慰劑對照的軸心性脊椎關節炎(僵直性脊椎炎和無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎)的LUMICEF試驗中，共有159位受試者(80位LUMICEF組，79位安慰劑組) 作為安全評估群體(試驗5)，其中包括125位僵直性脊椎炎病人。接受LUMICEF治療的軸心性脊椎關節炎受試者與斑塊性乾癬受試者的安全性相同。

在為期16週的隨機分派治療過程中，接受LUMICEF治療與安慰劑組的受試者出現不良事件的整體比例相似(分別為55%和57%)。LUMICEF組不良反應的整體比例高於安慰劑組(分別為32.5%和25.3%)。在16週中，LUMICEF組發生不良反應的比例至少為3%且高於安慰劑組的不良反應為鼻咽炎、丙氨酸轉氨酶增加、天冬氨酸轉氨酶增加和口腔潰瘍。

特殊的不良反應:

自殺意念和行為

在軸心性脊椎關節炎的臨床試驗中，LUMICEF組和安慰劑組在第0周至第16週以及接受LUMICEF治療的受試者至第68週均未發生自殺意念和行為[*請參照警告和注意事項(5.1)*]。

感染

與乾癬病人的臨床試驗相似，在第0週至第16週，與安慰劑組(19.0%)相比，LUMICEF組的感染受試者比例(22.5%)增加。LUMICEF組發生嚴重感染(2.5%)，而安慰劑組在第0至16週未發生嚴重感染。從第0週到第68週，嚴重感染之暴露校正發生率為4.9/100人-年。從第0週到第68週，與藥物相關的感染之暴露校正發生率為59.5/100人-年，並且鼻咽炎(23.3/100人-年)發生最為頻繁[*請參照警告和注意事項(5.2)*]。

嗜中性白血球減少症

在第0週到第16週，LUMICEF組發生了與嗜中性白血球減少症有關的事件(1.3%)，而安慰劑組沒有發生。

從第0週到第68週，與藥物相關的嗜中性白血球減少症的暴露校正發生率為1.8/100人-年[*請參照警告和注意事項(5.3)*]。

6.2 免疫原性

和所有治療用蛋白質製劑一樣，LUMICEF可能引起免疫原性。在52週的斑塊性乾癬之臨床試驗治療期間，使用LUMICEF治療的受試者大約有3%對brodalumab產生抗體。在軸心性脊椎關節炎(僵直性脊椎炎和無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎)的臨床試驗中，有0.7%接受LUMICEF治療的受試者在68週的治療期中對brodalumab產生抗體。在乾癬性關節炎的臨床試驗中，有1.8%(試驗6)、1.3%(試驗7)與0.2%(試驗8)接受LUMICEF治療的受試者，產生brodalumab的抗體。對brodalumab產生抗體的受試者中，沒有人的抗體被歸類為中和抗體。然而，在brodalumab存在的情形下，這種檢測中和抗體的分析方法，是有所限制的；因此，可能低估了確實產生中和抗體的發生率。

偵測到抗體形成與分析方法的敏感性和特異性高度相關。此外，分析中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性發生率可能會受到許多因素影響，包括分析方法、檢體處理方式、檢體採集的時間、併用藥物，與潛在疾病。基於這些原因，比較LUMICEF抗體的發生率與其他產品抗體的發生率，可能會誤導。

7 藥物交互作用

7.1 活疫苗接種

使用LUMICEF的病人，請勿同時接種活疫苗[*請參照「警語和注意事項」(5.8)*]。

7.2 細胞色素P450之受質

在慢性發炎期，細胞色素P450酵素的形成可能會因為增加某些細胞因子(例如IL-1、IL-6、IL-10、TNF α 、IFN γ)的含量而改變。使用LUMICEF治療可以調節某些發炎性細胞因子在血清中的濃度。因此，在開始或停止LUMICEF治療時，對於正在使用細胞色素P450受質的併用藥品，特別是那些治療範圍狹窄的藥物的病人，須考慮注意觀察其療效(例如，Warfarin或藥品濃度(如環孢靈素(cyclosporine)))，並應考慮調整這些細胞色素P450的受質的劑量[*請參照「臨床藥理學」(10.3)*]。

8 特殊族群之用藥

8.1 懷孕

風險摘要

並沒有孕婦使用LUMICEF的人類數據有關藥物相關的風險報告。已知人類IgG抗體是會穿過胎盤屏障；因此，LUMICEF可能會從母體傳輸給正在發育中的胎兒。在一項結合胚胎胎兒發育和產前及產後發育的研究，在幼猴器官形成期間，對懷孕母猴進行皮下注射brodalumab，其劑量高達人類最高建議劑量(maximum recommended human dose, MRHD)的26倍，經分娩後的幼猴並未發現有發育不良的效應[*請參照「相關數據資料」*]。

對適應症之群體，重大出生缺陷和流產的背景風險估計仍是未知的。在美國的一般民眾中，臨床上確認懷孕婦女之重大出生缺陷和流產的背景風險估計分別為2%至4%和15%至20%。

數據

動物資料

對獼猴(cynomolgus monkey)投與brodalumab以進行結合胚胎胎兒發育和產前及產後發育的研究。從器官開始形成到分娩時，每週對懷孕母猴進行皮下注射brodalumab (以毫克/公斤為基礎，90毫克/公斤/週)，雖然其劑量高達人類最高建議劑量(MRHD)的26倍，但觀察由母猴所產下之幼猴並未發現有與brodalumab相關的胚胎胎兒毒性或畸形，或與形態學、功能性或免疫系統發育上的效應。

8.2 哺乳

風險摘要

有關人類乳汁中的brodalumab及對於授乳嬰兒或乳汁分泌的影響並沒有相關資訊。在哺乳獼猴的乳汁中曾經檢測出brodalumab。應該同時考慮哺乳對發育和健康的效益、母親對於LUMICEF的醫療需求以及LUMICEF對於哺乳的嬰兒或來自母體本身潛在狀況的

不利影響。

8.3 兒科使用

並未進行LUMICEF用於兒科病人之安全和療效的評估。

8.4 老年人使用

臨床試驗中3066例最初隨機分派至LUMICEF組的斑塊性乾癬受試者中，192位受試者(6%)是大於等於65歲且沒有任何受試者是大於等於75歲。雖然，年長和較年輕受試者之間的安全性或療效方面沒有觀察到有差異，但年齡65歲以上的受試者人數並不足以確定他們與較年輕受試者之間的反應是否不同[請參照「臨床藥理學」(10)]。

8.5 腎功能不全病人

輕度、中度腎功能不全病人不需調整劑量。由於缺乏重度腎功能不全病人的使用經驗，因此尚無法針對投與劑量給予建議。

8.6 肝功能不全病人

由於缺乏肝功能不全病人的使用經驗，因此尚無法針對投與劑量給予建議。

9 藥物說明

Brodalumab是一種人類單株IgG2抗體，直接拮抗人類介白素(interleukin)-17受體A(IL-17RA)。它是來自中國倉鼠卵巢的細胞株。Brodalumab是由1312個胺基酸(amino acids)所構成且其估計分子量為144,000道爾頓。

LUMICEF(brodalumab)注射劑是一種無菌、不含防腐劑、透明至淡乳白色、無色至淡黃色的溶液，經由皮下注射給藥。並可能含有微量的半透明至白色的無定形(非晶態)微粒。LUMICEF裝於單次使用2.25毫升注射針筒內，此注射針筒是用第一類型玻璃瓶所製成的並附有一支不鏽鋼製27Gx½”針頭。每一支LUMICEF單次劑量預充填注射針筒是由麩胺酸鹽(6.5毫克)、聚山梨[糖]醇酯二十(0.15毫克)、脯胺酸(36毫克)、及USP注射用水等處方成pH值為4.80並含有210毫克brodalumab的1.5毫升溶液。

賦形劑：L-Glutamate、Polysorbate 20、L-Proline、Water for injection。

10 臨床藥理學

10.1 作用機轉

Brodalumab是一種人類單株IgG2抗體，可選擇性地結合人類IL-17RA，抑制其與細胞激素IL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-17A/F異質二聚體和IL-25的交互作用。IL-17RA是一種表現於細胞表面的蛋白質，是被多種IL-17家族細胞激素利用之受體複合物的一項必要組成。阻斷IL-17RA抑制IL-17細胞激素的誘導反應，包括前發炎性細胞激素(proinflammatory cytokine)和趨化因子的釋放。

10.2 藥效學

在乾癬的斑塊中發現濃度上升的IL-17A、IL-17C和IL-17F。每2週給LUMICEF 210毫克給中度至重度斑塊性乾癬受試者，在第12、24、48週測得血清中之IL-17A的濃度是高於基礎值。Brodalumab的藥效活性與其表現臨床效果的作用機轉之間的關係尚不清楚。

10.3 藥物動力學

吸收

斑塊性乾癬的病人單次皮下注射210毫克劑量，大約3天後，brodalumab可達到高峰(C_{max})平均(±SD)血清濃度13.4±7.3 µg/mL。Brodalumab的平均(±SD)的經時曲線下面積(AUC)為111±64 µg·day/mL。

以每2週皮下注射一次210毫克的方式投與多劑量之後，在第4週時可以達到穩定狀態。斑塊性乾癬的受試者的平均(±SD) C_{max}為20.6±14.6 µg /mL，兩個禮拜給藥區間的平均(±SD) AUC為227±167 µg·day/mL。僵直性脊椎炎病人在兩週給藥區間內的平均(±SD) C_{max}為24.6±18.7 µg/ mL，平均(±SD)AUC為(277±242) µg·day / mL。

以皮下注射方式給藥後，brodalumab的生體可用率大約為55%。

分佈

給予斑塊性乾癬的病人單次皮下注射210毫克劑量的brodalumab後，其brodalumab之擬似分佈體積(V_z/F)的平均值(±SD)為8.9±9.4 L。

清除

Brodalumab的代謝途徑尚未被闡明。作為一種人類類單株IgG2抗體，預期brodalumab能以類似於內生性IgG的方式透過分解性代謝途徑被降解成較小的肽和氨基酸。

斑塊性乾癬的病人單次皮下注射210毫克劑量，其brodalumab之擬似總清除率(CL/F)的平均值(±SD)為3.0±3.5 L/天。由於是非線性清除，隨著劑量減少，brodalumab之清除率反而會提高。

劑量線性關係

斑塊性乾癬的病人以皮下注射方式給藥後，當給予從140毫克(大約是建議劑量的0.67倍)至350毫克(大約是建議劑量的1.67倍)的高於成比例劑量範圍的暴露量，brodalumab的藥物動力學將呈現出非線性的關係。

體重

體重較高之受試者其谷底血中brodalumab的濃度較低。

特定族群

肝功能或腎功能不全

並無臨床研究評估肝功能或腎功能不全對brodalumab藥物動力學的影響。

年齡：高齡族群

群體藥物動力學的分析顯示，在斑塊性乾癬病人中，年齡對brodalumab的清除率沒有顯著的影響。相較於65歲以下的受試者，65歲以上受試者有類似的brodalumab清除率。

藥物交互作用之研究

斑塊性乾癬的病人單次皮下注射210毫克brodalumab的一星期後，Midazolam (CYP3A4受質) 的暴露量增加了24%[請參照「藥物交互作用」(7.2)]。

11 非臨床毒物學

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

長期動物研究中未評估LUMICEF之致癌或致突變的可能性。由於LUMICEF的藥理作用是抑制IL-17RA，學術文獻對惡性腫瘤風險的潛在影響有不同的評估。有一些學術文獻指出IL-17A會直接促進癌細胞的侵襲作用，這表明LUMICEF是具有潛在的效益作用。然而，在其他的報告中則指出IL-17A可促進T細胞媒介的腫瘤排斥反應，這表明LUMICEF是具有潛在的不利影響。然而，這些模式並未研究LUMICEF對IL-17RA的抑制作用。因此，在這些研究模式中的實驗結果與人類惡性腫瘤風險的相關性是未知的。在獼猴六個月的試驗中，以皮下注射方式投與高達90毫克/公斤/週的劑量(相當於人類最高建議劑量(MRHD)的26倍，以毫克/公斤為基礎)，brodalumab對於其生育力參數，例如生殖器官或精子分析的變化等並沒有影響。在這項研究中，並沒有讓猴子進行交配以評估其對生育力的影響。

12 臨床試驗

12.1 斑塊性乾癬

三項多中心、隨機分配、雙盲，對照臨床試驗(試驗1、2和3)共納入4373位年齡為18歲(含)以上且至少有6個月中度至重度斑塊性乾癬病史的受試者。中度至重度斑塊性乾癬的定義為受影響體表面積至少10%，乾癬面積及嚴重度指數(PASI)分數為≥12分，靜態醫師整體評估分數≥3分(static Physician's Global Assessment, sPGA，包括斑塊厚度/硬化，紅斑和脫屑，整體評估乾癬嚴重度，分數為0至5分)，且適合使用全身性治療或光線療法的受試者。在所有三項臨床試驗中，受試者隨隨機分配接受皮下注射安慰劑或210毫克的LUMICEF，於第0、1和2週，接著每隔2週直到第12週。在二項活性對照的試驗中(臨床試驗2和3)，經隨機分配至ustekinumab組的受試者，若體重小於等於100kg給予45毫克，若體重超過100kg，給與90毫克，於第0、4、16週，之後每12週投藥。

三項臨床試驗皆評估兩個共同主要療效指標(co-primary endpoints)

自基礎值(baseline)至第12週的變化並與安慰劑比較：1) PASI 75，PASI綜合評分至少降低75%的比例，此項評分同時考量受影響體表面積百分比及患部乾癬狀況和嚴重程度的變化(硬化、紅斑和脫屑)，及2) sPGA為0(清除)或1(幾乎清除)且相較於基礎值至少改善2分的受試者比例。在臨床試驗2和3中，與ustekinumab組比較的主要療效指標為第12週達成PASI分數自基礎值降低100%(PASI 100)的受試者比例。

其他評估指標包括在第12週時達成sPGA為0(清除)的受試者比例，以及在第12週達到乾癬症狀量表分數(Psoriasis Symptom Inventory, PSI)每一個項目(瘙癢、發紅、脫屑、燒灼痛、刺痛、裂開、剝落和疼痛)是0(沒有症狀)或1(輕微症狀)的受試者比例。三項臨床試驗所有治療組的基礎人口統計學和疾病特徵大體上是一致的。受試者主要是男性(69%)和白人(91%)，平均年齡為45歲。平均基礎體重為90.5公斤，其中有28%的受試者體重超過100公斤。基礎PASI分數範圍為9.4至72(中位數：17.4)，基礎受影響的體表面積範圍為10至97%(中位數：21%)。基礎sPGA分數的範圍為從3(中度，58%)至5(非常嚴重，5%)。大約21%的受試者有乾癬性關節炎的病史。大約30%的受試者曾經接受過生物製劑療法，且先前生物製劑療法失敗的受試者占12%。

第12週之臨床反應

臨床試驗1、2、3的結果顯示於表2。

表2：臨床試驗1、2和3斑塊性乾癬成人病人於第12週時的療效結果(NRI)^a

療效指標	臨床試驗 1		臨床試驗 2			臨床試驗 3		
	LUMICEF 210毫克 Q2W (N=222) n(%)	安慰劑組 (Placebo) (N=220) n(%)	LUMICEF 210毫克 Q2W (N=612) n(%)	ustekinumab組 (N=300) n(%)	安慰劑組 (N=309) n(%)	LUMICEF 210毫克 Q2W (N=624) n(%)	ustekinumab組 (N=300) n(%)	安慰劑組 (N=315) n(%)
PASI 75 ^b 反應	185(83)	6(3)	528(86)	210(70)	25(8)	531(85)	217(69)	19(6)
PASI 100 反應	93(42)	1(<1)	272(44) ^b	65(22)	2(1)	229(37) ^b	58(19)	1(<1)
sPGA 成功定義為sPGA為清除(0)或幾乎清除(1) ^b	168(76)	3(1)	481(79)	183(61)	12(4)	497(80)	179(57)	13(4)
sPGA為清除(0)	93(42)	1(<1)	274(45)	65(21)	2(1)	229(37)	58(19)	1(<1)

^a NRI = 以未達反應插補(non-responder imputation)

^b 共同主要療效指標(Co-primary endpoints)

檢視年齡、性別、種族、先前使用全身性或光線療法，以及先前使用生物製劑治療的次族群，並沒有發現對LUMICEF有治療反應的差異性。

相較於安慰劑組，LUMICEF 210毫克Q2W組的受試者在第12週有較多比例達到。

乾癬症狀量表分數(PSI)每一項目(瘙癢、發紅、脫屑、燒灼痛、刺痛、裂開、剝落和疼痛等)為0(沒有症狀)或1(輕微症狀)。

療效之維持

臨床試驗1中，經隨機分配接受LUMICEF且在第12週有反應的受試者(即，sPGA為0或1)，經重新隨機分配至接受安慰劑或LUMICEF。第12週達成反應且經重新隨機分配至繼續使用LUMICEF 210毫克Q2W治療的受試者中，有83%(69/83)在第52週時仍維持此反應(sPGA值為0或1)，而被重新隨機分配至接受安慰劑而停止LUMICEF治療的受試者中，則無人(0/84)維持療效反應。此外，經重新隨機分配至接受LUMICEF 210毫克Q2W的受試者中，有87%(72/83)在第52週時達到PASI 75反應，而被重新隨機分配至接受安慰劑而停止LUMICEF治療的受試者，無人(0/84)達到PASI 75反應。

臨床試驗2和3包括一個重新隨機分配階段，在前12週中原本被隨機分配至接受LUMICEF的受試者，在第12週時被重新隨機分配至4個LUMICEF劑量療程之一，而原本被隨機分配至接受安慰劑的受試者轉換接受LUMICEF 210毫克Q2W治療。接受ustekinumab治療之受試者繼續接受相同的治療，直到第52週時轉換為接受LUMICEF 210毫克Q2W。對於第12週sPGA值為0或1反應的受試者，於第52週時仍維持反應的比例，在重新分配至LUMICEF 210毫克Q2W組為79%。對於第12週PASI 100反應的受試者，繼續接受LUMICEF 210毫克Q2W治療，有72%在第52週仍維持反應。

12.2 膿疱性乾癬

一項開放性試驗收錄12位膿疱性乾癬受試者。受試者接受LUMICEF 140毫克皮下注射，於第0、1及2週、之後每2週給予140毫克，治療期間為52週。第4週以後若治療反應不佳(膿疱症狀分數為中度或以上)，劑量可增加為210毫克。

12位膿疱性乾癬受試者中，達成PASI 75的比例在第12週為60%，在最終評估(第52週)時為83.3%，達成PASI 100的比例在第12週為25%，在最終評估(第52週)時為58.3%。

12.3 乾癬性關節炎

乾癬性關節炎Amvision 1與Amvision 2是以多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照及長期延伸的方式評估LUMICEF在乾癬性關節炎受試者的效用與安全性。

在這兩個試驗中，受試者在第0、1、2週被隨機分派接受安慰劑或LUMICEF(210 mg或140 mg)的皮下注射治療，接著接受每兩週一次的治療直到第16週。為了減少參與研究之受試者的風險，受試者在第14週開始被評估是否反應不佳、第28週開始被評估是否無反應。經兩次評估反應不佳者，適用傳統的非生物性疾病調節抗風溼藥物來調整基礎標準的治療照護。從第24週開始，所有剩下的安慰劑組受試者接受210 mg的LUMICEF。治療分派維持盲性直到所有受試者達到第52週或是提早結束的回診。整個研究中，包含長期、開放性延伸，預計為時166週(約3年)。

[乾癬性關節炎Amvision 1的結果]

總共有478位受試者被隨機分派接受研究用藥品(158位接受LUMICEF 140mg，159位接受LUMICEF 210mg，161位接受安慰劑)，3位受試者(2位安慰劑，1位每兩週一次接受LUMICEF 210 mg)沒有接受治療。約70%的受試者回報曾使用過MTX，各組有超過60%的受試者回報曾使用NSAID。各治療組有約27%回報曾使用生物製劑。共有117 (24.5%)位受試者在16週之前退出試驗，並被排除在主要分析外。

這項研究主要目標為評估LUMICEF (140 mg與210 mg)相較於安慰劑組受試者(已有標準照護)的療效，在第16週時使用受試者達到ACR20的比例來評估。在整個16週之中的所有時間點，LUMICEF組的受試者有達到ACR20的比例明顯高於安慰劑組。在所有時間點，LUMICEF組中，210 mg組有達到ACR20的比例高於140 mg組。第16週，LUMICEF 140 mg組有39.8%的受試者、210 mg組有

51.2%的受試者達到ACR20，相較於安慰劑組13.9%的受試者(見表5)。第16週，安慰劑組與140 mg LUMICEF組有達到ACR20的差異為25.9% (CI: 15.1%, 36.7%, $p<0.0001$)，與210 mg LUMICEF組為37.3% (CI: 26.5%, 48.1%, $p<0.0001$)。其他在第16週評估LUMICEF相較於安慰劑效用的方法包含皮膚改變狀況、身體功能與藉由乾癬面積暨嚴重度指數(PASI) 75、健康評估問卷-殘疾指數(HAQ-DI)、乾癬症狀量表指數(PSI)反應定義來評估乾癬症狀。在第16週，LUMICEF組的PASI 75與PSI的改善比例明顯高於安慰劑組。此外，在第16週以HAQ-DI評估身體功能，LUMICEF的兩種劑量組比安慰劑組表現出明顯更多的改善(見表5)。

表5：治療組於第16週的臨床反應總結

	安慰劑	Brodalumab 140 mg	Brodalumab 210 mg
ACR20			
N	122	118	121
第16週的反應比例 ^a (NRI) (n)	13.9% (17)	39.8% (47)	51.2% (62)
與安慰劑的反應比例差異 (95%CI)	-	25.9% (15.1%, 36.7%)	37.3% (26.5%, 48.1%)
p值 ^b	-	<0.0001	<0.0001
PASI 75			
N	78	90	77
第16週的反應比例 ^a (NRI) (n)	10.3% (8)	48.9% (44)	75.3% (58)
與安慰劑的反應比例差異 (95%CI)	-	38.6% (26.3%, 51.0%)	65.1% (53.3%, 76.8%)
p值 ^b	-	<0.0001	<0.0001
HAQ-DI			
N	122	118	121
n1	93	98	106
LS從基礎值的平均改變量 (MMRM) (SE)	-0.101 (0.0484)	-0.339 (0.0478)	-0.469 (0.0468)
與安慰劑的LS平均差異	-	-0.237 (-0.362, - 0.112)	-0.368 (-0.491, - 0.244)
p值 ^c	-	0.0002	<0.0001
PSI			
N ^d	78	90	77
第16週的反應比例(NRI) (n/N1)	8.3% (6/72)	45.5% (40/88)	49.3% (36/73)
與安慰劑的反應比例差異 (95%CI)	-	37.1% (24.9%, 49.3%)	41.0% (27.9%, 54.1%)
p值	-	<0.0001	<0.0001

無反應者差補法(NRI)用於提早退出研究與沒有按時回診時。

a 反應比例是由分析中的反應者人數去除以分析中的受試者人數計算而得。

b 與安慰劑相比的p值是由以體重基礎值來分層(≤ 100 kg, >100 kg)的Cochran-Mantel-Haenszel檢定、是否曾經使用生物製劑(是/否)與地理位置(北美洲和拉丁美洲、中/東歐、西歐)計算而得。

c 估計值是使用混和線性作用模型來反覆評估活性治療反應減去安慰劑反應計算而得(MMRM)。減少表示治療有效用。模型包含回診、治療、回診的治療與回診交互作用的基礎值、基礎值與三個隨機分派的層級：基礎值體重(≤ 100 kg, >100 kg)、是否曾經使用生物製劑(是/否)與地理位置(北美洲和拉丁美洲、中/東歐、西歐)。

d 數字是根據從每日紀錄所得的每週平均值。

ACR20 = 美國風濕病學院所定義之類風濕性關節炎改善率達20%以上；CI = 信賴區間；HAQ-DI = 健康評估問卷-殘疾指數；LS = 最小平方；N = 治療組的受試者人數；N1 = 分析組的受試者人數；n = 分析組有反應者人數；n1 = 有基礎值與後基礎值結果的受試者人數；PASI = 乾癬面積暨嚴重度指數；PSI = 乾癬症狀量表指數；SE = 標準差。

[乾癬性關節炎Amvision 2的結果]

總共有484位受試者被隨機分派接受研究用藥品且接受至少一劑

的研究性治療(160位接受LUMICEF 140mg，163位接受LUMICEF 210mg，161位接受安慰劑)。大部分的受試者回報曾接受某些乾癬性關節的治療(97.3%)，78.9%的受試者曾使用一種以上非生物性疾病調節抗風溼藥物，31.8%曾接受生物製劑療法。共有51 (10.5%)位受試者在16週之前退出試驗，並被排除在主要分析外。這項研究主要目標為評估已有標準照護的乾癬性關節炎受試者，再分別加上LUMICEF (每兩週給予一次210 mg和140 mg)與安慰劑的療效差異，並在第16週評估達到ACR20的受試者比例。第16週時，140 mg LUMICEF組(48.9%)與210 mg LUMICEF組(41.8%)的ACR20反應比例明顯高於安慰劑組(24.7%)的反應。第16週時，安慰劑組與140 mg LUMICEF組達到ACR20的比例差異(95% CI)為24.3% (13.5%, 35.1% [$p<0.0001$])，與210 mg LUMICEF組為17.1% (6.5%, 27.7% [$p=0.0019$])。

其他在第16週評估LUMICEF相較於安慰劑療效的方法包含皮膚改變狀況、身體功能與PASI 75、HAQ-DI、PSI反應來評估乾癬症狀。在第16週，LUMICEF組的PASI 75與PSI的改善比例明顯高於安慰劑組。此外，在第16週以HAQ-DI評估身體功能，使用混和線性作用模型來反覆評估主要分析集，LUMICEF的兩種劑量組比安慰劑組達到統計上顯著意義的改善(見表6)。

表6：治療組於第16週的臨床反應總結

	安慰劑	Brodalumab 140 mg	Brodalumab 210 mg
ACR20			
N	146	141	146
第16週的反應比例 ^a (NRI) (n)	24.7% (36)	48.9% (69)	41.8% (61)
與安慰劑的反應比例差異(95%CI)	-	24.3% (13.5%, 35.1%)	17.1% (6.5%, 27.7%)
p值 ^b	-	<0.0001	0.0019
PASI 75			
N	108	92	106
第16週的反應比例 ^a (NRI) (n)	10.2% (11)	50.0% (46)	65.1% (69)
與安慰劑的反應比例差異(95%CI)	-	39.8% (28.1%, 51.5%)	54.9% (44.2%, 65.6%)
p值 ^b	-	<0.0001	<0.0001
HAQ-DI			
N	146	141	146
n1	134	132	127
LS從基礎值的平均改變量(MMRM) (SE)	-0.167 (0.0426)	-0.308 (0.0433)	-0.336 (0.0431)
與安慰劑的LS平均差異	-	-0.141 (-0.249, - 0.032)	-0.169 (-0.278, - 0.061)
p值 ^c	-	0.0112	0.0023
PSI			
N ^d	108	92	106
第16週的反應比例 (NRI) (n/N1)	10.6% (11/104)	36.6% (30/82)	53.5% (53/99)
與安慰劑的反應比例差異(95%CI)	-	26.0% (14.0%, 38.0%)	43.0% (31.5%, 54.4%)
p值	-	0.0003	<0.0001

無反應者差補法(NRI)用於提早退出研究與沒有按時回診時。

a 反應比例是由分析中的反應者人數去除以分析中的受試者人數計算而得。

b 與安慰劑相比的p值是由以體重基礎值來分層(≤ 100 kg, >100 kg)的Cochran-Mantel-Haenszel檢定、是否曾經使用生物製劑(是/否)與地理位置(北美洲和拉丁美洲、中/東歐、西歐)計算而得。

c 估計值是使用混和線性作用模型來反覆評估活性治療反應減去安慰劑反應計算而得(MMRM)。減少表示治療有效用。模型包含回診、治療、回診的治療與回診交互作用的基礎值、基礎值與三個隨機分派的層級：基礎值體重(≤ 100 kg, >100 kg)、是否曾經使用生物製劑(是/否)與地理位置(北美洲和拉丁美洲、中/東

歐、西歐)。

d 數字是根據從每日紀錄所得的每週平均值。

ACR20 = 美國風濕病學院所定義之類風濕性關節炎改善率達20%以上；CI = 信賴區間；HAQ-DI = 健康評估問卷-殘疾指數；LS = 最小平方；N = 治療組的受試者人數；N1 = 分析組的受試者人數；n = 分析組有反應者人數；n1 = 有基礎值與後基礎值結果的受試者人數；PASI = 乾癬面積嚴重度指數；PSI = 乾癬症狀量表指數；SE = 標準差。

※ 12.4 僵直性脊椎炎 (AS)

具有延長開放期的三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究納入159位為軸心型脊椎關節炎(axSpA) AS和無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(nr-axSpA)的受試者；這些受試者符合axSpA的國際脊椎關節炎國際協會(ASAS)分類標準評估(克隆氏症除外)，年齡都小於45歲且持續的慢性背痛≥3個月。在試驗中，受試者在第0、1和2週隨機接受安慰劑或LUMICEF 210 mg皮下注射治療，然後每兩週進行治療，直至第16週。第16週後，所有受試者接受LUMICEF 210 mg至第68週。

在159位受試者中，有125位是AS病人，有33位是nr-axSpA病人，安慰劑組中有1位不適用於任何分類。每組中約有20%的受試者曾使用過抗TNF治療。安慰劑組axSpA的病程(平均值±SD)為6.47±6.51年，而LUMICEF 210 mg組為7.14±7.68年。主要療效指標是在第16週達到ASAS 40反應的受試者百分比，其他評估的結果是在第16週達到ASAS20和僵直性脊椎炎疾病活動評分(ASDAS)-CRP。ASDAS-CRP是評估AS中疾病活動的綜合指標。

LUMICEF 210 mg組中在第16週達到ASAS40反應(未達反應插補[NRI])的AS受試者之百分比為46.0%(95%信賴區間[CI]: 33.4%, 59.1%)。LUMICEF 210 mg組與安慰劑組之間的百分比差異為20.2%，結果優於安慰劑組(參見表3)。

表3：成人僵直性脊椎炎 (NRI) 在第16週的療效結果

	安慰劑 N = 62	LUMICEF 210 mg N = 63
AS受試者(n/N1)在第16週的ASAS40反應(NRI)	25.8% (16/62)	46.0% (29/63)
95%CI	(15.5%, 38.5%)	(33.4%, 59.1%)
與安慰劑的反應比例差異	-	20.2%

差異 = LUMICEF 210毫克-安慰劑；N = 治療組中的受試者人數；N1 = 在指定回診中具有有效測量值的受試者人數；n = 有反應者人數；NRI = 無反應者插補。

此外，LUMICEF 210 mg組在第16週(NRI)達到ASAS20反應的AS受試者百分比為69.8% (95%CI: 57.0%, 80.8%)，高於安慰劑組的41.9% (95%CI: 29.5%, 55.2%)。LUMICEF 210 mg組與安慰劑組之間的百分比差異為27.9%。

在LUMICEF 210 mg組 (N = 63)中，使用BOCF的AS受試者在第16週時使用BOCF的ASDAS-CRP的基線變化為-1.105 (LS平均值) (95%CI: -1.289, -0.921)，大於安慰劑組(N=62)的-0.677 (95%CI: -0.864, -0.490)。LUMICEF 210 mg組與安慰劑組之間的LS均值差為-0.428 (95%CI: -0.676, -0.180)。

維持效果

在第24週時達到ASAS40和ASAS20反應的AS受試者之百分比分別為50.8% (30/59位受試者)和71.2% (42/59位受試者)，在第44週的受試者分別為63.2% (36/57位受試者)和77.2% (44/57位受試者)和68週時分別為63.2% (36/57位受試者)和80.7% (46/57位受試者)。

13 包裝規格/保存與管理

13.1 包裝規格

LUMICEF(brodalumab)注射劑是含有無菌、無防腐劑之透明至淡乳白色，無色至淡黃色的溶液，並可能含有微量的半透明至白色的無定形(非晶態)微粒的單次劑量的預充填注射針筒。

●外盒包裝內裝有1支210毫克/1.5毫升之單次劑量的預充填注射針筒。

13.2 保存與管理

●於2°C 至8°C (36°F至46°F)下冷藏並保存於原包裝盒內以防止在貯存期間因光線和物理因素造成損壞。

●必要時，保存於避免光線和熱源的原包裝盒內的預充填注射針筒在最高77°F(25°C)的室溫下最長只可貯存14天。一旦預充填注射針筒回復到室溫後，請勿再放回至冰箱。在室溫下放置長達14天後即應丟棄。

●請勿冷凍。

●請勿搖晃。

14 病人諮詢資訊

病人開始使用LUMICEF前，以及每次更新處方時，建議病人閱讀病人仿單及使用說明書。

自殺念頭與行為

指示病人及其照顧者監測病人是否出現自殺念頭和行為，如果病人出現自殺念頭、新的或惡化的憂鬱症、焦慮或其他情緒變化等情況，應立即就醫[請參照「警語和注意事項」(5.1)]。

指示病人若出現自殺念頭時，應立即致電「全國自殺預防生命線」的專線電話：1995。

感染

告知病人LUMICEF可能會降低其免疫系統對抗感染的能力。指示病人與他們的醫療照護人員溝通任何感染病史的重要性，而且如果他們產生任何感染的徵候或症狀時，要告知他們的醫療照護人員[請參照「警語和注意事項」(5.2)]。

克隆氏症

指示病人如果產生有克隆氏症的徵候和症狀時，要就醫[請參照「警語和注意事項」(5.7)]。

注射之操作指示

指示病人必須接受合格醫療照護人員所提供之有關於皮下注射技術的適當訓練，在合格醫療照護人員的指導和監督下進行初次自我注射。指示採用自我給藥之病人必須注射完整劑量的LUMICEF[請參照「用法・用量」(2.1)與「使用說明書」]。

指示病人或照顧者適當處理針筒和針頭的相關技術[請參照「使用說明書」]。

委託製造者：Kyowa Kirin Co., Ltd.

地址：1-9-2 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

受託製造廠：

原料廠：Immunex Rhode Island Corporation

廠址：40 Technology Way, West Greenwich Rhode Island 02817, USA

成品廠：Patheon Italia S.p.A.

廠址：Viale G.B. Stucchi, 110-20900 Monza (MB), Italy

包裝廠：Kyowa Kirin Co., Ltd., Takasaki plant

廠址：100-1, Hagiwara-machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan

二級包裝廠：瑪里士實業有限公司

廠址：臺北市內湖區舊宗路二段121巷30號2樓、32號2樓、2樓之1及36號4樓

藥商：台灣協和麒麟股份有限公司

地址：臺北市中山區中山北路2段68號9樓

使用說明書

LUMICEF®

(brodalumab)

注射劑，使用於皮下

單一劑量預充填注射針筒

各部位說明



重要：針頭是在灰色針頭蓋內。

重要

貯存你的LUMICEF預充填注射針筒

- 將LUMICEF預充填注射針筒貯存於攝氏2-8度(華氏36-46度)的冰箱。
- 保護LUMICEF預充填注射針筒遠離熱源。
- 勿冷凍。
- 將LUMICEF預充填注射針筒留在原包裝內以避光或物理性損害。
- 避免孩童接觸LUMICEF預充填注射針筒及所有藥物。

使用LUMICEF預充填注射針筒

- 重要 - 除非你或照護者接受過醫護人員所給予的正式訓練後才可以進行注射。
- 勿使用超過標籤上保存期限的LUMICEF預充填注射針筒。
- 勿搖晃LUMICEF預充填注射針筒。
- 請勿移除LUMICEF預充填注射針筒的灰色針頭蓋，直到準備要注射時才可以取下。
- LUMICEF預充填注射針筒掉落至堅硬表面後不可使用，因為即使沒有看見破損，LUMICEF預充填注射針筒也可能有破損。請使用新的LUMICEF預充填注射針筒。

步驟1：準備

A 從包裝中取出一支LUMICEF 預充填注射針筒。

用手扶住盤子邊緣以取出預充填注射針筒，捏住注射劑筒身將預充填注射針筒從盤子取出。



基於安全的理由：

- 勿捏住活塞桿。
- 勿捏住灰色針頭蓋。
- 請勿移除灰色針頭蓋，直到準備要注射時才可以取下。

使用預充填注射針筒前要靜置約30分鐘以回溫。

- 勿將已回溫的預充填注射針筒放回冰箱。
- 勿用熱水或微波爐等熱源回溫預充填注射針筒。
- 勿讓陽光直射預充填注射針筒。
- 勿搖晃預充填注射針筒。

重要：請捏住注射針筒筒身部位以拿取預充填注射針筒。

B 檢視LUMICEF預充填注射針筒。

確認預充填注射針筒中的藥物是透明無色至淺黃色。

●發現以下情形勿使用注射針筒：

- 藥物呈現混濁或變色或出現碎片或顆粒。
- 任何部分有裂痕或破損。
- 缺少灰色針頭蓋或沒蓋好。
- 標籤上的有效期限已過。

若有上述情形發生，請使用新的預充填注射針筒。

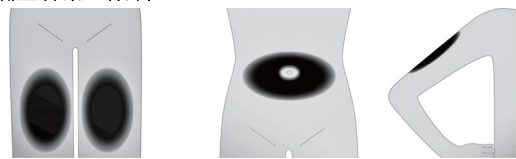
C準備所有注射所需的材料。

用肥皂和水徹底清洗雙手。

在乾淨及光線充足的工作檯上放置：

- 預充填注射針筒
- 酒精棉片
- 棉球和紗布
- 膠帶
- 尖銳物品收集桶

D準備並清潔注射部位。



圖一

圖二

圖三

可使用：

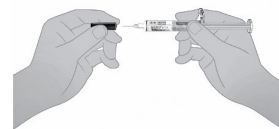
- 大腿(圖一)。
- 腹部，除了肚臍周圍2吋區域以外(圖二)，請勿注射於肚臍周圍2吋內。
- 上臂外側區域(需由他人注射)(圖三)。

用酒精棉片清潔注射位置，讓皮膚變乾。

- 注射前勿再接觸此區域。
- 自行注射時每次選擇不同位置。如果想用同一注射位置，確認此位置不是之前注射過的點。
- 勿於壓痛、瘀青、發紅或硬塊的皮膚處注射。避免注射在疤痕或肥胖紋(妊娠紋)。
- 避免直接注射在隆起、增厚、紅或脫屑的皮膚斑點或患部。

步驟2：準備妥當

E 準備注射時，將灰色針頭蓋直接拉出並遠離身體方向。

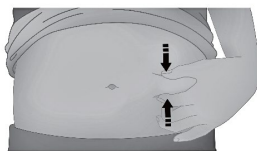


針尖出現一滴液體是正常現象。

- 勿扭轉或折彎灰色針頭蓋。
- 勿將灰色針頭蓋蓋回預充填注射針筒。
- 準備好注射時再將灰色針頭蓋從預充填注射針筒取下。

重要：將針頭蓋丟到尖銳物品收集桶。

F 捏住注射位置形成牢固的表面。



用手指和拇指緊緊捏住皮膚形成寬大約2吋的區域。

重要：注射時持續捏住皮膚。

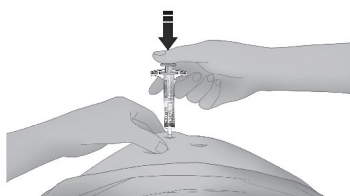
步驟3：注射

G 捏住，將針頭以45至90度角插入皮膚。



插入針頭時勿將手指置於活塞桿上。

H 緩慢且穩定施壓，將活塞桿一直壓到底。



I 完成後，放開拇指，溫和的提起針筒並將針頭從皮膚拉出。



J 檢視針筒，如果筒身中仍有藥物，表示注射劑量不足，立即電聯相關醫療人員。

步驟4：完成

K 丟棄使用過的針筒。

- 不可將針筒丟棄到家用垃圾桶。
- 若沒有特別的尖銳物收集桶，也可使用家中具有下列特性的容器：
 - 厚實塑膠材質，
 - 可密合且防穿刺的蓋子，尖銳物不會露出來，
 - 使用時直立且穩定放置，
 - 防漏，
 - 適當地標示危害廢棄物警告。
- 當尖銳物收集桶快滿時，請依照當地相關規定以正確方式丟棄尖銳物收集桶。
- 注射針筒不可重複使用。
- 不可回收注射針筒或尖銳物收集桶。

重要：務必讓孩童遠離尖銳物收集桶。

L 檢視注射位置。

如有出血，用棉球或紗布按壓注射處。注射處不可揉，如有需要貼上膠帶。

委託製造者：

Kyowa Kirin Co., Ltd.

製造廠：

Patheon Italia S.p.A.

Viale G.B. Stucchi, 110-20900 Monza (MB), Italy