

恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克

Orencia (abatacept) Injection for subcutaneous use 125mg per syringe (125mg/ml)

1 適應症

1.1 成人類風濕性關節炎

- ORENCIA 與 methotrexate 併用，適用於治療罹患高活動性暨惡化性類風濕性關節炎且未曾使用過 methotrexate 的成人病人。
- ORENCIA 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病藥物〔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。

1.2 重要用藥限制

Orencia 不可與其他治療類風濕性關節炎(RA)的生物製劑含腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑同時使用。

2 用法用量

2.1 成人類風濕性關節炎

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

對成人 RA 病人，可以皮下注射的方式投予 ORENCIA。

表1： 成人 RA 病人的 ORENCIA 靜脈輸注劑量^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。此為恩瑞舒凍晶注射劑之劑量建議。

^b 每瓶內含有 250 mg abatacept。

皮下給藥療程

ORENCIA 125 毫克應以每週一次皮下注射的方式給藥，用或不用靜脈輸注做為起始劑量 (loading dose) 開始治療皆可。對使用靜脈輸注起始劑量開始治療的病人，應先接受單劑恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克(衛署菌疫輸字第 000897 號)靜脈輸注起始劑量(根據表 1 內的體重分級)，然後於靜脈輸注後 1 天內進行第一劑 125 毫克的 ORENCIA 皮下注射劑。

由 ORENCIA 靜脈輸注療程轉換為皮下給藥的病人應接受第一劑皮下注射劑量取代下一劑預定的靜脈輸注劑量。

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。

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每週使用時程。

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。

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。

兒童族群

尚未建立未滿 18 歲兒童施用 ORENCIA 皮下注射的安全性及療效，目前沒有相關資料。

已有研究指出兒童施用 ORENCIA 靜脈注射的安全性及療效，目前現有的資料說明於恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克（衛署菌疫輸字第 000897 號）仿單。

2.2 皮下給藥的一般注意事項

本藥品恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克不適用於靜脈輸注。

ORENCIA 注射劑應於醫師或醫療人員的引導下使用。若醫師/醫療人員認為適當，病人在接受適當的皮下注射技巧訓練後可自行注射 ORENCIA。應囑咐病人遵循使用說明中有關藥物用法之其他相關細節的指示。

投予注射用藥品之前，在溶液與容器允許的情況下，應先目視檢查是否出現微粒異物或變色的現象。ORENCIA 預充填針筒內若出現微粒異物或變色的現象，請勿使用。ORENCIA 應是澄清、無色至淡黃色的溶液。

應囑咐使用 ORENCIA 皮下注射劑的病人，依照使用說明的指示將針筒內的所有溶液(1 毫升)，相當於 125 毫克的 ORENCIA 全部注入體內。

注射部位應輪換，且不可於皮膚有觸痛、瘀傷、發紅或變硬現象的部位進行注射。

3 劑型與含量

皮下注射溶液

125 毫克/毫升單劑預充填玻璃針筒

4 禁忌症

對本品有效成分(abatacept)或說明(10)中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、急性病毒性肝炎、肺結核、病毒性肝炎 [參閱警語與注意事項 (5)]。

5 警語與注意事項

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商。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 $\geq 5\text{mm}$ 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；若發現有陽性等情況發生，即應依前述規範執行風險管控。

5.1 與 TNF 拮抗劑同時使用

在成人 RA 病人所進行的對照性臨床試驗中，同時接受 ORENCIA 靜脈注射劑及 TNF 拮抗劑治療的病人發生感染(63%)與嚴重感染(4.4%)的比率，高於僅接受 TNF 拮抗劑治療的病人(分別是 43%和 0.8%) [參閱不良反應(6.1)]。這些試驗不能證明同時投予 ORENCIA 和 TNF 拮抗劑能明顯增加療效，因此不建議同時使用 ORENCIA 與 TNF 拮抗劑進行治療。由 TNF 拮抗劑治療改為使用 ORENCIA 治療時，應監測病人有無感染的徵兆。

5.2 過敏

在 2688 名接受 ORENCIA 靜脈輸注治療的成人 RA 病人之臨床試驗中，發生兩例(<0.1%)過敏性反應或類過敏性反應。經治療的病人發生其他可能與藥品過敏有關的反應(例如血壓過低、蕁麻疹、呼吸困難)的比率皆低於 0.9%。在 190 名幼年型特異性關節炎病人接受 ORENCIA 治療的臨床試驗中，曾有一例過敏反應(0.5%)。應備有適當的醫療支持措施，以便發生過敏反應時能立即治療[參閱不良反應(6.1, 6.3)]。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。若出現過敏性反應或其他嚴重過敏反應，應立即停止使用 ORENCIA 並施以適當治療，且應永久停用 ORENCIA。

5.3 感染

在接受 ORENCIA 治療的病人中，曾有發生嚴重感染(包括敗血症和肺炎)的通報。其中曾有感染致死的案例。許多嚴重感染發生於併用免疫抑制劑治療的病人，除了病人的潛在疾病

之外，該治療亦會使病人更容易遭受感染。對於有復發性感染病史、患有可能誘發感染之潛在疾病，或患有慢性、潛伏性或局部感染的病人，醫師在考慮使用 ORENCIA 時應謹慎。在接受 ORENCIA 治療期間發生新感染的病人，應該受到嚴密監測。如果病人發生嚴重的感染，應停止投予 ORENCIA [參閱不良反應(6.1)]。同時接受 TNF 拮抗劑與 ORENCIA 治療的成人 RA 病人發生嚴重感染的機率較高[參閱警語與注意事項(5.1)]。

開始免疫調節劑(包括ORENCIA)治療之前，應以結核菌素皮膚試驗篩檢病人有無潛伏性結核病感染。目前尚未針對結核病篩檢陽性病人進行過ORENCIA的研究，也不確知ORENCIA用於有潛伏性結核病感染者的安全性。結核病篩檢試驗陽性病人在接受ORENCIA治療之前，應先按照標準醫療作業接受治療。過去有結核病病史，但無完整醫療紀錄登載其為治癒之個案，應排除於本品之使用範圍之外。ORENCIA不應使用於結核病患。

已發現抗風濕病療法與B型肝炎再活化及C型肝炎惡化有關聯性。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。

5.4 免疫接種

活疫苗不可與 ORENCIA 同時投予，也不可以在停用 ORENCIA 後的 3 個月內使用。目前並無由接種活性疫苗的人傳染給接受 ORENCIA 治療之病人的相關資料。根據 ORENCIA 的作用機制，ORENCIA 可能會減弱某些免疫接種的有效性。

5.5 用於慢性阻塞性肺病(COPD)病人

和使用安慰劑治療者相比較，接受 ORENCIA 的成人 COPD 病人較常發生不良事件，包括 COPD 惡化、咳嗽、乾囉音(rhonchi)、及呼吸困難。同時患有 COPD 的 RA 病人，使用 ORENCIA 時應謹慎，並應監測是否出現呼吸狀態惡化的現象[參閱不良反應(6.1)]。

5.6 免疫抑制

因為 T 細胞會媒介細胞免疫反應，所以抑制 T 細胞活化的藥物(包括 ORENCIA)可能會影響宿主對感染與惡性腫瘤的抵抗力。目前尚未充分瞭解使用 ORENCIA 治療對惡性腫瘤之發生與病程的影響 [參閱不良反應(6.1)]。在針對成人 RA 病人所進行的臨床試驗中， ORENCIA 治療組發生感染的比率高於安慰劑組[參閱不良反應 (6.1)]。

6 不良反應

因為臨床試驗是在各種不同且受控制的條件下進行，所以在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應比率，不可直接和在另一種藥物之臨床試驗的比率直接進行比較，也可能無法據以預測在更廣大的病人族群中臨床實務所觀察到的比率。

如同所有治療性蛋白，可能發生免疫原性反應。偵測抗體形成需要高度依賴於分析方法的敏感性及特異性。此外，分析中觀察到的抗體（包括中和抗體）陽性發生率可能受到數種因素的影響，包括分析方法、檢體處理、檢體收集時間、併用藥物、潛在疾病等方面。基於

這些原因，將以下試驗中抗 abatacept 的抗體發生率與其他試驗或其他產品的抗體發生率進行比較，可能造成誤導。

6.1 接受 ORENCIA 靜脈注射劑治療之成人 RA 病人的臨床試驗經驗

本節所描述之來自於安慰劑對照試驗的數據係反映活動性 RA 病人暴露於 ORENCIA 靜脈輸注的結果(ORENCIA 組 1955 名病人，安慰劑組 989 名病人)。這些試驗的雙盲安慰劑對照為期 6 個月(ORENCIA 組 258 名病人，安慰劑組 133 名病人)或 1 年(ORENCIA 組 1697 名病人，安慰劑組 856 名病人)。其中一部份病人同時接受生物性 DMARD 的治療，例如 TNF 阻斷劑(ORENCIA 組 204 名病人，安慰劑組 134 名病人)。

在 RA 臨床試驗中，大多數病人都是同時接受 ORENCIA 與一種或多種下列藥物：methotrexate、非類固醇抗發炎藥(NSAID)、皮質類固醇、TNF 阻斷劑、azathioprine、chloroquine、金製劑、hydroxychloroquine、leflunomide、sulfasalazine 及 anakinra。

最嚴重的不良反應是嚴重感染與惡性腫瘤。

最常通報的不良事件(發生於 $\geq 10\%$ 接受 ORENCIA 治療的病人)是頭痛、上呼吸道感染、鼻咽炎與噁心。

最常造成必須進行臨床處置(中斷或停止使用 ORENCIA)的不良事件是感染。最常造成中斷給藥的感染是上呼吸道感染(1.0%)、支氣管炎(0.7%)、帶狀皰疹(0.7%)。最常造成停藥的感染是肺炎(0.2%)、局部感染(0.2%)與支氣管炎(0.1%)。

感染

在安慰劑對照試驗中，有 54%接受 ORENCIA 治療的病人與 48%接受安慰劑的病人發生感染症狀。最常通報的感染((5%-13%病人通報)是上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻竇炎、泌尿道感染、流行性感冒及支氣管炎。其他病人通報小於 5%但在 ORENCIA 組中的發生的頻率高於安慰劑組($>0.5\%$)的感染為鼻炎、單純皰疹與肺炎[參閱警語和注意事項(5.3)]。

有 3.0%接受 ORENCIA 治療的病人與 1.9%接受安慰劑的病人通報發生嚴重感染。ORENCIA 治療組最常通報(0.2%-0.5%)的嚴重感染為肺炎、蜂窩性組織炎、泌尿道感染、支氣管炎、憩室炎及急性腎盂腎炎[參閱警語和注意事項(5.3)]。

惡性腫瘤

在臨床試驗的安慰劑對照部分(1955 名病人接受 ORENCIA 治療為期 12 個月[中位數])，接受 ORENCIA 治療與接受安慰劑治療之病人中，發生惡性腫瘤的總體頻率類似(分別為 1.3%與 1.1%)。不過，在接受 ORENCIA 治療的病人中所觀察到的肺癌病例(4 例，0.2%)比接受安慰劑治療的病人(0 例)多。在累積的 ORENCIA 臨床試驗(安慰劑對照與非對照試驗、開放性試驗)的 2688 名病人中(3827 病人-年)，總共觀察到 8 例肺癌(每 100 個病人-年有 0.21 例)與 4 例淋巴瘤(每 100 個病人-年有 0.10 例)。根據美國國家癌症研究所的監測、流行病學和最終結果資料庫(National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Database)所觀察到的淋巴瘤比率，大約比年齡性別配對後的一般族群高出 3.5 倍。RA 病人(尤其是患有高活動性疾病的病人)發生淋巴瘤的風險比較高。其他惡性腫瘤包括皮膚癌、乳癌、膽管癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓發育不良症候群、卵

巢癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌與子宮癌[參閱警語與注意事項(5.6)]。目前並不確知 ORENCIA 在人類發生惡性腫瘤之過程中可能扮演的角色。

COPD 病人中的不良反應

在試驗 V(101-031)[參閱臨床試驗(13.1)]，有 37 名接受 ORENCIA 治療的病人與 17 名接受安慰劑的病人患有慢性阻塞性肺病(COPD)。接受 ORENCIA 治療的 COPD 病人發生不良事件的頻率比接受安慰劑者為高(97%比 88%)。接受 ORENCIA 治療的病人比接受安慰劑者更常發生呼吸疾病(43%比 24%)，包括 COPD 惡化、咳嗽、乾囉音與呼吸困難。接受 ORENCIA 治療的病人發生嚴重不良事件的比率要大於接受安慰劑治療的病人(27%比 6%)，包括 COPD 惡化(37 名病人中有 3 例[8%])和肺炎(37 名病人中有 1 例[3%]) [參閱警語與注意事項(5.5)]。

其他不良反應

在安慰劑對照的 RA 試驗期間，發生在 3%以上的病人且發生在 ORENCIA 治療組比安慰劑組高出至少 1%的不良反應摘錄於表 2。

表2： 在安慰劑對照 RA 試驗期間發生在 3%以上的病人，而且在接受 ORENCIA 治療者中的發生頻率至少多出 1%的不良反應 1

不良反應 ¹ (編碼用辭)	ORENCIA (n=1955) ^a 百分比	安慰劑 (n=989) ^b 百分比
頭痛	18	13
鼻咽炎	12	9
頭暈	9	7
咳嗽	8	7
背痛	7	6
高血壓	7	4
消化不良	6	4
泌尿道感染	6	5
皮疹	4	3
四肢疼痛	3	2

^a 包括 204 名同時使用生物 DMARDs (adalimumab、anakinra、etanercept 或 infliximab)的病人。

^b 包括 134 名同時使用生物 DMARDs (adalimumab、anakinra、etanercept 或 infliximab)的病人。

免疫原性

曾針對反覆使用 ORENCIA 治療最長達 2 年之久的 RA 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。1993 名病人中有 34 人(1.7%)對整個 abatacept 分子或對 abatacept 的 CTLA-4 部分產生結合性抗體。因為 abatacept 的谷底濃度可能會干擾分析的結果，所以做了一個子集分析，在這個分析中發現，154 名停止使用 ORENCIA 治療長達 56 天的病人中有 9 人(5.8%)產生了抗體。利用細胞螢光素酶報導基因分析法(Cell-based luciferase reporter assay)檢測確定帶有對 CTLA-4 具結合活性的樣本是否存有中和抗體。9 名可評估的病人中有 6 人(67%)證實具有中和抗體。不過，中和抗體的生成可能因分析靈敏度不足而被低估。

並未發現生成抗體與臨床反應或不良事件之間存有任何關聯性。

這些數據反映了特定分析中 abatacept 抗體呈陽性的病人百分比。在分析中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性率會高度受到多種因素所影響，包括分析靈敏度與特異性、分析方法、樣本處理、採樣時機、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將對 abatacept 之抗體的發生率與對其他產品的抗體發生率進行比較可能會造成誤導。

未曾使用過 Methotrexate 之病人的臨床經驗

試驗 VI(101-023)是一項針對未曾使用過 methotrexate 之病人所進行的活性藥物對照性臨床試驗[參閱臨床試驗(13.1)]。這些病人的安全經驗與試驗 I-V(103-002、101-100、101-102、101-029、101-031)一致。

6.2 成人 RA 病人接受皮下注射治療的臨床經驗

試驗 SC-I(101-174)為一項隨機分組、雙盲、雙模擬、不劣性試驗，針對 1457 位接受 methotrexate 基礎治療(background methotrexate)但對 methotrexate 無法產生適當療效反應(MTX-IR)的類風濕性關節炎受試者，比較以皮下給藥(SC)或靜脈給藥(IV)之方式投予 abatacept 的療效與安全性[參閱臨床試驗(13.1)]。ORENCIA 皮下給藥的安全性經驗與免疫原性和靜脈給藥的試驗 I-VI(103-002、101-100、101-102、101-029、101-031、101-023)的結果大致相同。由於投藥途徑不同，試驗 SC-I(101-174)和以下章節所論及的另外兩項較小型的試驗，都曾針對注射部位反應與免疫原性進行評估。

接受 ORENCIA 皮下注射劑治療之成人 RA 病人中的注射部位反應

試驗 SC-I(101-174)曾比較以皮下給藥或靜脈給藥之方式投予 abatacept 後的安全性，包括注射部位反應。皮下投予 abatacept 組與靜脈投予 abatacept 組(皮下投予安慰劑)的注射部位反應整體發生率分別為 2.6% (19/736)與 2.5% (18/721)。所有注射部位反應(包括血腫、皮膚搔癢與紅斑)的嚴重度皆為輕度(83%)至中度(17%)，且都不須停止用藥。

接受 ORENCIA 皮下注射劑治療之成人 RA 病人中的免疫原性

試驗 SC-I(101-174)曾比較以皮下給藥或靜脈給藥之方式投予 abatacept 後的免疫原性。在皮下給藥組與靜脈給藥組中，對 abatacept 產生免疫抗體反應的整體發生率分別為 1.1% (8/725)與 2.3% (16/710)。此發生率與過去的經驗大致相同，且免疫原性並不會對藥物動力學、安全性或療效造成任何影響。

在研究試驗 SC-V (101-226) 的 12 個月雙盲期間，abatacept + MTX 治療組和 abatacept 單方療法組觀察到相近似的免疫原性發生率，分別為 2.9% (3/103) 和 5.0% (5/101)。如同研究試驗 SC-I (101-174)，免疫原性不會影響安全性或療效。

以皮下給藥之 ORENCIA 作為單方治療藥物且未使用靜脈輸注起始劑量時的免疫原性與安全性

試驗 SC-II(101-173)是針對過去未曾接受 abatacept 或其他 CTLA4Ig 治療的 100 位 RA 病人，探討在未投予靜脈輸注起始劑量的情況下皮下注射給藥後，ORENCIA 單方療法對免疫原性的影響，這些病人分別接受皮下注射 ORENCIA 加 methotrexate (n=51)或皮下注射 ORENCIA 單方療法(n=49)的治療。兩組病人接受治療 4 個月後均未出現抗藥物抗體。本試驗所觀察到的安全性結果和在其他皮下注射試驗中觀察到的結果大致相同。

停藥(3 個月)後再重新使用皮下給藥之 ORENCIA 治療的免疫原性與安全性

皮下注射試驗計畫中的試驗 SC-III(101-167) 旨在針對同時接受 methotrexate 治療的 RA 病人，探討停藥(3 個月)後再重新使用 ORENCIA 皮下注射劑治療對免疫原性的影響。第一個為期 3 個月的治療期共收錄 167 位病人，其中出現反應的病人(n=120)經隨機分組後在第二個 3 個月治療期間分別接受皮下注射 ORENCIA 或安慰劑(停藥期)的治療。經過這段治療期的病人接著於試驗的最後 3 個月治療期間接受開放性 ORENCIA 的治療(第 3 治療期)。停藥期結束時，38 位繼續接受皮下注射 ORENCIA 治療的病人中有 0 位出現抗藥物抗體，73 位於這段期間停止接受皮下注射 ORENCIA 治療的病人中則有 7 位(9.6%)出現抗體。停藥期間接受皮下注射安慰劑的病人中，有一半於第 3 治療期開始時接受單次 ORENCIA 靜脈輸注的治療，另外一半則是靜脈輸注安慰劑。所有病人均再次接受皮下注射 ORENCIA 治療的第 3 治療期結束時，從頭到尾均接受皮下注射 ORENCIA 治療之病人中的免疫原性發生率為 1/38 (2.6%)，而在停藥期間接受安慰劑治療之病人中的發生率則為 2/73 (2.7%)。重新接受治療時，不論是否使用靜脈輸注起始劑量，停止接受皮下注射治療 3 個月的病人與持續接受皮下注射治療的病人都未出現注射反應，對治療的反應亦無任何差異。本試驗所觀察到的安全性結果和在其他試驗中觀察到的結果大致相同。

在試驗 SC-V (101-226) 中，abatacept + MTX 治療組和 abatacept 單方療法組，在 6 個月完全停藥期間皆觀察到免疫原性的發生率增加（分別為 37.7% [29/77] 和 44.1% [27/59]），且抗體反應效價低。重新恢復 abatacept 治療時，這些抗體反應不影響臨床反應，也沒有安全性問題。

6.3 上市後的使用經驗

ORENCIA 核准後的使用期間曾有不良反應的通報。由於這些反應是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定總是能可靠地估算其發生頻率或確立其與使用 ORENCIA 的因果關係。根據在成人 RA 病人的上市後使用經驗，在 ORENCIA 核准後的使用期間曾發現下列不良反應：

- 血管炎(包括皮膚血管炎及白血球破碎性血管炎)
- ORENCIA 靜脈給藥的上市後經驗中，除了一例致命的過敏反應，全身性輸注反應與臨床試驗中靜脈輸注 ORENCIA 後所看到的反應相似 [參閱警語與注意事項 (5.2)]。

7 藥物交互作用

7.1 TNF 拮抗劑

TNF 拮抗劑與 ORENCIA 同時給藥會增加嚴重感染的風險，而且與單獨使用 TNF 拮抗劑相比，並無明顯的額外療效，因此不建議併用 ORENCIA 和 TNF 拮抗劑治療[參閱警語與注意事項(5.1)]。

7.2 其他生物性 RA 治療

目前沒有充分的經驗可據以評估同時投予 ORENCIA 與其他生物性 RA 治療藥物(例如 anakinra)的安全性與療效，因此不建議二者併用。

7.3 血糖檢測

皮下給藥的 ORENCIA 不含麥芽糖，因此病人不須改變其血糖監測方式。

7.4 疫苗接種

曾在接受 ORENCIA 的受試者中，研究對於肺炎鏈球菌和去活化流感疫苗的反應。在健康受試者中，使用標準 23 價疫苗進行肺炎鏈球菌疫苗接種，評估 ORENCIA 對於肺炎鏈球菌疫苗抗體反應的作用。此研究顯示 ORENCIA 可能會使免疫反應的有效性鈍化，但不會顯著抑制健康受試者對 23 價肺炎鏈球菌疫苗發展出具臨床意義或正面免疫反應(至少較基準點增加 2 倍)的能力。在施打 23 價肺炎鏈球菌疫苗的 RA 病人之開放式標記試驗中，曾評估 ORENCIA。接種肺炎鏈球菌疫苗後，大多數接受 ORENCIA 治療病人(62/112)可達到適當的免疫反應，對肺炎鏈球菌多醣體疫苗的抗體效價增加至少 2 倍。也在施打季節流感三價病毒疫苗之 RA 病人的開放標記試驗中，評估過 ORENCIA。接種流感疫苗後，119 名接受 ORENCIA 治療且在基準點沒有保護性抗體量的病人中，73 名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 [參閱警語與注意事項 (5.4)]。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

目前尚無充分資料顯示孕婦使用 ORENCIA 的藥物相關風險。在大鼠和兔子的生殖毒性試驗中，在器官發生期間靜脈投予 ORENCIA，根據時間濃度曲線下面積 (AUC) 計算，試驗劑量所達到的暴露量，大約相當於人類最高建議劑量 (MRHD) 10 mg/kg/月的 29 倍，並未發現胎兒畸形。不過在大鼠的產前和產後發育試驗中，AUC 相當於 MRHD 的 11 倍時，觀察到 ORENCIA 會改變雌性大鼠的免疫功能。

資料

人類資料

目前尚無任何針對孕婦使用 ORENCIA 之適當且控制良好的試驗。目前尚無充分資料顯示孕婦使用 ORENCIA 的藥物相關風險。

動物資料

在小鼠 (10、55 或 300 mg/kg/日)、大鼠 (10、45 或 200 mg/kg/日) 和兔子 (每 3 天 10、45 或 200 mg/kg) 的器官發生期間靜脈投予 abatacept，根據 AUC 計算，大鼠和兔子試驗劑量所達到的暴露量，大約相當於 MRHD 的 29 倍 (大鼠和兔子的母體劑量為 200 mg/kg/日)，但均未發現胚胎毒性或胎兒畸形。

在大鼠的產前和產後發育（從孕期第 6 天至哺乳第 21 天期間，每 3 天給予 10、45 或 200 mg/kg）試驗中，根據 AUC 計算，試驗劑量大約相當於 MRHD 的 11 倍（母體劑量為 200 mg/kg）時，觀察到雌性幼鼠的免疫功能出現變化，包括產後（PND）第 56 天 T 細胞依賴型抗體反應，較安慰劑組升高 9 倍，並有 1 隻雌性幼鼠在產後第 112 天出現甲狀腺發炎。當劑量大約相當於 MRHD 的 3 倍（母體劑量為 45 mg/kg）時，並未出現任何不良作用。目前仍不清楚這些在大鼠觀察到的免疫干擾(perturbations)是否與人類在子宮內曝露於 abatacept 會發展出自體免疫疾病的風險有關。幼年大鼠(可能較能代表人類胎兒的免疫系統狀態)暴露於 abatacept 會導致甲狀腺和胰臟發炎等免疫系統異常[參閱非臨床毒理學 (12.2)]。

8.2 哺乳

風險摘要

關於 abatacept 是否會排入人類乳汁、對餵哺母乳嬰兒的影響、對母乳分泌的影響，目前尚無相關資訊。不過使用 abatacept 的哺乳大鼠，乳汁中含有 abatacept。

8.3 兒童之使用

目前尚未針對 18 歲以下的病人，研究過皮下注射之 ORENCIA 預充填針筒的安全性與療效。

目前尚不清楚懷孕婦女接受 abatacept 治療時，abatacept 是否會經由胎盤進入胎兒體內。因為 abatacept 是一種免疫調節劑，在子宮內曾暴露到 abatacept 的嬰兒，接種活疫苗的安全性仍未知。在為這些嬰兒接種疫苗之前，應先考慮風險與效益。

8.4 老年人之使用

總共有 323 名 65 歲(含)以上的病人，包括 53 名 75 歲(含)以上的病人，在臨床試驗接受 ORENCIA 的治療。在這些病人與年輕病人之間未觀察到任何安全性與有效性的整體差異，但是因為人數太少，所以不能排除存有差異的可能性。在接受 ORENCIA 治療的 65 歲以上病人中發生嚴重感染與惡性腫瘤的頻率高於 65 歲以下的病人。由於老年族群中感染與惡性腫瘤的發生率通常比較高，因此治療老年人時應小心。

9 過量

曾經靜脈投予高達 50mg/kg 的劑量，結果並未出現明顯的毒性效應。萬一發生用藥過量，建議監測病人是否出現不良反應的徵兆或症狀，並施以適當的症狀治療。

10 說明

ORENCIA® (abatacept) 是一種選擇性 T 細胞協同刺激調節劑。ORENCIA 是一種可溶性融合蛋白，由人類細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 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)部分聯結組成。Abatacept 是利用 DNA 重組技術在哺乳細胞表現系統中製造而得。Abatacept 的分子量為 92 千道爾頓(kilodaltons)。

用於皮下注射的 ORENCIA 注射劑為無菌、不含防腐劑、澄清、無色至淡黃色的溶液，pH 值介於 6.8 至 7.4 之間。ORENCIA 皮下注射劑是裝填在單劑的預填充針筒。每支單劑皮下注射劑含有 125 毫克 abatacept、無水磷酸氫二鈉(dibasic sodium phosphate anhydrous) (0.838 毫克)、單水磷酸二氫鈉(monobasic sodium phosphate monohydrate) (0.286 毫克)、poloxamer 188 (8 毫克)、蔗糖(170 毫克)，並以足量的注射用水配製成 1 毫升的溶液。不同於靜脈給藥凍晶粉末配方，ORENCIA 皮下注射溶液並不含麥芽糖成分。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Abatacept 是一種選擇性協同刺激調節劑，藉由與 CD80 及 CD86 結合從而阻斷與 CD28 的交互作用，進而抑制 T 細胞(T 淋巴細胞)活化。這種交互作用提供完全活化 T 淋巴細胞所需要的協同刺激信號。活化的 T 淋巴細胞與類風濕性關節炎(RA)的致病機制有關，在 RA 病人的滑膜中亦可發現。

在體外，abatacept 會減少 T 細胞增生，並抑制腫瘤壞死因子 α (TNF α)、干擾素 γ 與介白素-2 等細胞激素的製造。在一個大鼠膠原蛋白誘發關節炎模型中，abatacept 抑制發炎，減少抗膠原蛋白抗體的製造，並減少抗原特異性干擾素 γ 的製造。這些生物反應標記與 ORENCIA 藉以在 RA 發揮效果的作用機制間，兩者關係尚不清楚。

11.2 藥效學

ORENCIA 的臨床試驗發現，在約為 10 mg/kg 的劑量下，可溶性介白素 2 受體(sIL-2R)、介白素 6 (IL-6)、類風濕因子(RF)、C 反應蛋白(CRP)、基質金屬蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP3)與腫瘤壞死因子 α (TNF α)的血清濃度有下降的現象。這些生物反應標記與 ORENCIA 藉以發揮治療 RA 效果的作用機制之間的關係目前尚未釐清。

11.3 藥動學

成人 RA—皮下給藥

皮下給藥之後，abatacept 的藥物動力學會呈線性分佈。治療 85 天後所觀察到的穩定狀態最低濃度(C_{min})與最高濃度(C_{max})的平均值(範圍)分別為 32.5 微克/毫升(6.6 至 113.8 微克/毫升)與 48.1 微克/毫升(9.8 至 132.4 微克/毫升)。相較於靜脈給藥，abatacept 在皮下給藥後的生體可用率為 78.6%。皮下與靜脈給藥的全身廓清率(0.28 毫升/小時/公斤)、分佈體積(0.11 升/公斤)及終端半衰期(14.3 天)的平均估計值大致相當。

試驗 SC-II(101-173)旨在探討於未投予靜脈輸注起始劑量的情況下皮下注射給藥後，ORENCIA 單方療法對免疫原性的影響。在未投予靜脈輸注起始劑量的情況下，投藥 2 週後所達到的平均低谷濃度為 12.6 微克/毫升。

和靜脈給藥的結果一樣，對 RA 病人皮下注射 abatacept 的群體藥物動力學分析結果顯示，abatacept 的廓清率也有隨體重增加而提高的趨勢。年齡與性別(以體重校正時)都不會影響表面廓清率。併用 methotrexate、皮質類固醇和 NSAID 不會影響 abatacept 的廓清率。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

在一項小鼠致癌性研究中，對雄鼠給予長達 84 週、雌鼠長達 88 週之 abatacept 20、65 或 200 mg/kg 皮下注射每週一次，與惡性淋巴瘤(所有的劑量)及乳腺腫瘤(雌鼠的中劑量與高劑量組)的發生率增加有關。這個研究中的小鼠感染了白血病毒與小鼠乳腺腫瘤病毒。這些病毒在免疫功能受到抑制的小鼠中分別與淋巴瘤和乳腺腫瘤發生的增加有關。根據 AUC (時間濃度曲線下面積)計算，試驗劑量所達到的暴露量分別相當於高出人類最高建議劑量(MRHD) 10 mg/kg 的 0.8、2.0 和 3.0 倍之暴露量。目前並不確知這些發現與臨床使用 ORENCIA 之間的關聯性。

在一項以食蟹猴(cynomolgus monkey)進行的一年期毒性試驗中，曾以每週靜脈注射一次的方式投予劑量最高達 50 mg/kg (根據 AUC，是相當於 MRHD 暴露量的 9 倍)的 abatacept。Abatacept 並未引發任何明顯的藥品相關毒性。可逆性藥理作用包括血清 IgG 短暫性略微減少與脾臟及/或淋巴節生發中心(germinal centers)出現輕度至重度的類淋巴耗竭(lymphoid depletion)。在試驗期間，雖然在免疫功能受到抑制的猴子身上，發現已知會導致淋巴瘤或癌前形態學變化的淋巴潛隱病毒(lymphocryptovirus)，但並未觀察到發生這些病變的證據。目前並不確知這些發現與臨床使用 ORENCIA 的關聯性。

在體外細菌逆向突變(Ames) 或中國倉鼠卵巢/次黃嘌呤-鳥嘌呤-磷酸核糖轉移酶(CHO/HGPRT)正向點突變檢測中，不論有沒有代謝活化，abatacept 都沒有致突變性；在經 abatacept 處理的人類淋巴細胞，不論有沒有代謝活化，均未觀察到染色體異常(chromosomal aberrations)。

每隔 3 天投予高達 200mg/kg 的 abatacept (根據 AUC，是相當於 MRHD 暴露量的 11 倍)對雄性或雌性大鼠的生育能力皆未造成任何不良作用。

12.2 動物毒理學和/或藥理學

一項針對 4 至 94 日齡大鼠進行 abatacept 投藥的幼年動物試驗顯示，相對於控制組，所有劑量均會增加致死性感染的發生率。也觀察到 T 細胞亞群的變化，包括輔助性 T 細胞增加和調控性 T 細胞減少。另外，亦觀察到 T 細胞依賴型抗體反應(TDAR)受到抑制。追蹤這些動物至成年期後觀察到甲狀腺與胰島有淋巴細胞發炎的現象。

成年小鼠和猴子的試驗中，TDAR 受到抑制的現象很明顯，但未觀察到感染、死亡、輔助性 T 細胞變化、甲狀腺與胰臟發炎等情形。

13 臨床試驗

13.1 成人類風溼性關節炎的臨床療效與安全性

曾於數個隨機分配、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗評估 abatacept 靜脈給藥的臨床療效與安全性，試驗對象為依據美國風濕病學會(American College of Rheumatology, ACR)標準診斷為患有活動性類風溼性關節炎的成年病人。試驗 I(103-002), II(101-100), III(101-102), IV(101-029), VI(101-023)及 VII(101-043)的病人必須在隨機分組時至少有 12 個觸痛關節與 10 個腫脹關節。試驗 V(101-031)並未要求有任何特定數目的觸痛關節或腫脹關節。試驗 SC-I(101-174)為一項隨機分配、雙盲、雙模擬(double-dummy)、不劣性試驗，針對接受 methotrexate 基礎治療(background methotrexate)後對 MTX (MTX-IR)反應不良之風濕性關節炎(RA)病人，依體重分層 (< 60 kg, 60~100 kg, > 100 kg) 投藥以比較 abatacept 皮下給藥與靜脈給藥的療效與安全性。

試驗 I (103-002) 係針對 122 名活動性 RA 病人中評估 ORENCIA 單方治療的效果，這些病人至少有一次非生物性疾病修飾抗風濕病藥物(Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARD)或 etanercept 治療失敗的經驗。

在試驗 II(101-100)、III(101-102)和 VII(101-043)中，針對 methotrexate 反應不良且持續使用穩定劑量 methotrexate 的病人，評估 abatacept 相較於安慰劑的療效及安全性。此外，試驗 VII(101-043)探討 abatacept 或 infliximab 相對於安慰劑的安全性及療效。在試驗 IV(101-029)中，針對使用 TNF 抑制劑反應不良的病人，評估 abatacept 的療效及安全性，TNF 抑制劑已在隨機分配前停用，其他 DMARD 則允許使用。試驗 V(101-031)主要評估患有活性類風濕性關節炎，接受現行非生物製劑及/或生物製劑 DMARD 以外，仍須額外介入治療之病人的安全性，收錄進入試驗時正在使用的 DMARD 皆可繼續使用。試驗 VI(101-023)中，針對未使用過 methotrexate、類風濕因子 (RF)、抗環瓜氨酸 2 抗體 (Anti-CCP2) 陽性的早發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，評估 abatacept 的療效及安全性。試驗 SC-I(101-174)為評估 abatacept 皮下注射與靜脈注射給藥於 MTX 反應不良的中度至重度活動性 RA 病人療效之不劣性與安全性是否相當。試驗 SC-IV(101-235)探討 abatacept 和 adalimumab 的相對療效及安全性，兩者皆採皮下注射方式，未給予靜脈注射起始劑量，試驗對象為患有中度至重度 RA 且對先前接受過 MTX 基礎治療(background methotrexate)但反應不良的病人。試驗 SC-V (101-226)係針對具有疾病迅速惡化的不良預後因子 (例如採用抗 CCP2 分析檢測測得之抗瓜氨酸蛋白抗體 [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，比較 MTX 單方療法，abatacept SC 併用 methotrexate (MTX) 或 abatacept 單方療法，評估經 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 (平均疾病活性分數 DAS28CRP 為 5.4；平均症狀持續時間低於 6.7 個月)。

試驗 I(103-002)的病人係於隨機分組後接受三種 ORENCIA 劑量(0.5、2、10 mg/kg)之中任一劑量或安慰劑，到第8週結束。試驗 II(101-100)的病人隨機分配接受 abatacept 2 或 10 mg/kg 或安慰劑，治療 12 個月。試驗 III(101-102)、IV(101-029)、V(101-031)、VI(101-023)的病人則是隨機分配接受固定劑量趨近 10 mg/kg 的 abatacept 或安慰劑，治療 12 個月 (試驗 III(101-102)、V(101-031)、VI(101-023)) 或 6 個月 (試驗 IV(101-029))。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。在試驗SC-I(101-174)中，病人先接受靜脈注射一個劑量之起始劑量(loading dose) 後，之後每週皮下注射abatacept。受試者從隨機分配日起仍繼續服用目前使用劑量之MTX。試驗VII(101-043)的病人隨機分配接受與前述相同固定劑量的 abatacept 或 3 mg/kg infliximab 或安慰劑，治療 6 個月，此外，abatacept 和 infliximab 組額外治療 6 個月。

試驗II(101-100)、III(101-102)、IV(101-029)、V(101-031)、VI(101-023)、VII(101-043)、SC-I(101-174)、SC-IV(101-235)、SC-V(101-226)，分別評估 339、638、389、1,441、509、431、1371、646 及351名成人病人。

臨床反應

ACR 反應

表3說明試驗I(103-002)、試驗III(101-102)(對 methotrexate 反應不良的病人)、試驗IV(101-029)(對 TNF 抑制劑反應不良的病人)、試驗VI(101-023)(未使用過 methotrexate 的病人)及試驗SC-I(皮下注射abatacept)中，接受 abatacept 治療病人達到 ACR 20、50、70 反應的百分比。

試驗III(101-102及IV(101-029)接受 abatacept 治療的病人中，施用第一劑(第 15 天)後觀察到相對於安慰劑，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(101-023)中，第 29 天時觀察到 abatacept 加上 methotrexate 治療的病人，相對於 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III(101-102)中，第 6 個月未達成 ACR 20 反應的病人中，43% 在第 12 個月發生 ACR 20 反應。

在試驗 SC-I(101-174)中，就治療六個月達 ACR 20 反應而言，皮下(SC)給藥 abatacept 不劣於靜脈輸注(IV)給藥。經皮下給藥 abatacept 的病人亦達到與接受靜脈注射給藥六個月之病人相似的 ACR 50 及 70 反應。

皮下注射與靜脈注射 abatacept 的三個體重分組間，並未觀察到臨床反應方面的差異。在試驗 SC-I(101-174)中，第 169 天皮下注射與靜脈注射 abatacept 的 ACR 20 反應率，小於 65 歲的病人分別為 78.3% (472/603 SC)與 76.0% (456/600 IV)，相對於 65 歲(含)以上的病人為 61.1% (55/90 SC)與 74.4% (58/78 IV)。

表3： 對照試驗中的臨床反應

	病人百分比									
	靜脈注射								皮下注射	
	對DMARD反應不良		未曾使用 MTX		對 MTX 反應不良		對 TNF 抑制劑反應不良		對MTX反應不良	
	試驗I (103-002)		試驗VI (101-023)		試驗III (101-102)		試驗IV (101-029)		試驗SC-I (101-174)	
反應率	Abatacept 10 mg/kg n=32	安慰劑 n=32	Abatacept ^a +MTX n = 256	安慰劑 +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	安慰劑 +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMA RDb n = 256	安慰劑 +DMARD ^b n = 133	Abatacept ^f SC +MTX n=693	Abatacept ^f IV +MTX n=678
ACR 20										
第 15 天	NA	NA	24%	18%	23% *	14%	18% **	5%	25%	25%
第 3 個	53%	31%	64% ^{††}	53%	62%	37%	46%	18%	68%	69%

月					***		***			
第 6 個月	NA	NA	75% _J	62%	68% ***	40%	50% ***	20%	76% [§]	76%
第 12 個月	NA	NA	76% [‡]	62%	73% ***	40%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 50										
第 3 個月	16%	6%	40% [‡]	23%	32% ***	8%	18% ***	6%	33%	39%
第 6 個月	NA	NA	53% [‡]	38%	40% ***	17%	20% ***	4%	52%	50%
第 12 個月	NA	NA	57% [‡]	42%	48% ***	18%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
ACR 70										
第 3 個月	6%	0	19% [†]	10%	13% ***	3%	6 ^{††}	1%	13%	16%
第 6 個月	NA	NA	32% [†]	20%	20% ***	7%	10% **	2%	26%	25%
第 12 個月	NA	NA	43% [‡]	27%	29% ***	6%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
主要臨床反應^c	NA	NA	27% [‡]	12%	14% ***	2%	NA ^d	NA ^d	NA	NA
DAS28-CRP 緩解^e										
第 6 個月	NA	NA	28% [‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24% [§] §	25%
第 12 個月	NA	NA	41% [‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* p < 0.05, abatacept 相對於安慰劑。

** p < 0.01, abatacept 相對於安慰劑。

*** p < 0.001, abatacept 相對於安慰劑。

† p < 0.01, abatacept 加上 MTX 相對於 MTX 加上安慰劑

‡ p < 0.001, abatacept 加上 MTX 相對於 MTX 加上安慰劑

†† p < 0.05, abatacept 加上 MTX 相對於 MTX 加上安慰劑

§ 95%信賴區間(CI)：-4.2, 4.8 (依據預定非劣性邊界 -7.5%)

§§ 治療意向分析(ITT)資料呈現於表格

^a 固定劑量趨近 10 mg/kg (參閱第 2.1 節)。

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

^c 重大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

^f 依照試驗計畫書資料呈現於表格。對於 ITT；n=736、721，分別為皮下注射 (SC) 及靜脈注射 (IV) abatacept

試驗 II(101-100)、III(101-102)、IV(101-029)、VI(101-023)的開放標記延伸試驗中，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 II(101-100)在第 7 年評估 43 名病人的 ACR 反應，72% 達成 ACR 20 反應，58% 達成 ACR 50 反應，44% 達成 ACR 70 反應。試驗 III(101-102)在第 5 年評估 270 名病人的 ACR 反應，84% 達成 ACR 20 反應，61% 達成 ACR 50 反應，40% 達成 ACR 70 反應。試驗 IV(101-029)在第 5 年評估 91 名病人的 ACR 反應，74% 達成 ACR 20 反應，51% 達成 ACR 50 反應，23% 達成 ACR 70 反應。試驗 VI(101-023)在第 2 年評估 232 名病人的 ACR 反應，85% 達成 ACR 20 反應，74% 達成 ACR 50 反應，54% 達成 ACR 70 反應。在試驗 SC-I(101-174)中，ACR 反應在第五年評估，達成 ACR 20 反應的病人有 85% (356/421)，達成 ACR 50 反應的病人有 66% (277/423)，以及達成 ACR 70 反應的病人有 45% (191/425)。

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，例如早晨僵硬。

DAS28 反應

使用 DAS28 評估疾病活性。試驗 III(101-102)、IV(101-029)、VI(101-023)、VII(101-043) 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(101-023) 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 VI(101-023) 的子試驗中，第 2 年達成緩解 (DAS 28 ESR < 2.6) 且在試驗中使用 abatacept 治療至少 1 年的病人，可參加子試驗。子試驗中，108 名受試者按 1:1 比例隨機分配，以雙盲方式接受劑量趨近 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 VII(101-043) : abatacept 或 infliximab 相對於安慰劑

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 相對於安慰劑的安全性及療效 (試驗 VII(101-043))。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 改進幅度高於安慰劑 ($p < 0.001$)；abatacept 和 infliximab 組之間的結果類似。試驗 VII(101-043) 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 轉換到 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 之後轉換到 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-IV(101-235) : abatacept 相對於 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 靜脈注射 (IV) 起始劑量，相對於每隔一週皮下注射 adalimumab，兩者均使用背景 MTX 的安全性及療效 (SC-IV 101-235 試驗)。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% (206/318)，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 個月的 ACR 20 數值，分別為 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，不良事件整體安全性類似。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 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 例退出試驗。

Abatacept SC 和 adalimumab SC 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 [Raynaud現象體免疫疾病=0.006)、結節性紅斑])。

試驗 SC-V(101-226)：未曾接受過 methotrexate 治療 RA 病人的疾病緩解

試驗 SC-V(101-226)為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 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-V(101-226) 中藥物治療結束及停藥期的緩解率

	Abatacept MTX n = 119	SC + MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
病人人數			
接受隨機分組病人經過 12 個月的治療後疾病緩解的比例			
DAS28-緩解 ^a	60.9%	45.2%	42.5%
勝算比 (95% CI) (相較於 MTX)	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
P 值	0.010	N/A	N/A
SDAI 臨床緩解 ^b	42.0%	25.0%	29.3%
估計差異 (95% CI) (相較於 MTX)	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Boolean 臨床緩解	37.0%	22.4%	26.7%
估計差異 (95% CI) (相較於 MTX)	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)

接受隨機分組病人在第 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 ≤3.3)

在試驗 SC-V (101-226) 中，三個治療組 (abatacept + MTX、abatacept 單方療法與 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

於試驗 III(101-102)、VI(101-023) 與 SC-IV(101-235)，在兩年期間以放射造影方式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) 和關節空間狹隘分數 (JSN) 評估。

試驗 III(101-102) 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，治療 12 個月後，abatacept/methotrexate 相較於安慰劑/methotrexate，可減緩結構性損傷的惡化速率。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性試驗的受試者，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 III(101-102) 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(101-023)中，接受 abatacept 加上 methotrexate 治療的病人，相較於 methotrexate 加上安慰劑組，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 加上安慰劑病人未惡化 (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 個月轉為 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。

在試驗 SC-IV(101-235)中，曾利用放射影像來評估結構性關節損傷，並以 Sharp 總分 (van der Heijde-modified Total Sharp Score, mTSS)，及其個別評估項相較於基準點的分數變化來表示。直至第 24 個月，abatacept (n=257) 和 adalimumab (n=260) 兩個治療組均出現相似的抑制作用 (mTSS (平均值 $\pm$ 標準差 [SD]) = 0.89 ± 4.13 相對於 1.13 ± 8.66)、侵蝕分數 (0.41 ± 2.57 相對於 0.41 ± 5.04)，和關節間隙狹窄分數 (JSN) (0.48 ± 2.18 相對於 0.72 ± 3.81)。

研究 SC-V(101-226) 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： 研究 SC-V(101-226) 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)*

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

* n = 119，Abatacept SC + MTX 組；n = 116，MTX 組

身體功能反應

試驗III(101-102)、IV(101-029)、V(101-031)、VI(101-023)、VII(101-043)以健康評估問卷失能指數 (HAQ-DI) 問卷測量身體功能改善，試驗II(101-100)則使用修改版 HAQ-DI。在試驗 SC-I(101-174)中，靜脈注射與皮下注射abatacept 之間在以 HAQ-DI 測得之相對於基準點在第 6個月以及長期改善情況也類似。試驗III(101-102)、IV(101-029)、VI(101-023)的結果如表 7所示。

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(101-023)				試驗III(101-102)		試驗IV(101-029)	
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 +DMARD ^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)
第 12 個月	0.96 (n=254)	0.76 (n=251)	0.66 *** (n=422)	0.37 (n=212)	NA ^c	NA ^c
改善具 臨床意義 的病人 比例 ^d						
第 6 個月	72% [†]	63%	61% ***	45%	47%***	23%
第 12 個月	72% [†]	62%	64% ***	39%	NA ^c	NA ^c

*** p < 0.001, abatacept 相對於安慰劑。

† p < 0.05, abatacept 加上 MTX 相對於 MTX 加上安慰劑

^a 固定劑量趨近 10 mg/kg (參閱第 2.1 節)。

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

^c 健康評估問卷；0 = 最佳，3 = 最差；20 題問題；8 個類別；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研究。

試驗III(101-102)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II(101-100)、III(101-102)、IV(101-029)、VI(101-023)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-V (101-226) 中，在第 12 個月時 abatacept + MTX 組 HAQ 反應達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II(101-100)、III(101-102)、IV(101-029)在第 6 個月以 SF-36 問卷評估健康相關生活品質，試驗II(101-100)、III(101-102)也在第 12 個月再度評估。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(101-023)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VIII(101-064)：Abatacept 用於排除或未排除先前 TNF 抑制劑療法之病人的安全性對於患有活性 RA、先前 (排除至少 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加上背景非生物製劑 DMARD 的試驗 (試驗VIII(101-064))。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，在收錄時先前或目前使用 TNF 抑制劑的病人之間皆類似，嚴重感染頻率也類似。

14 包裝/儲存與處理

皮下注射

ORENCIA® (abatacept)皮下注射溶液是裝在單劑、拋棄式、裝配有"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"安全護套並帶有邊緣延展器的預填充玻璃注射筒。第 I 型玻璃注射筒含有一個具塗層之瓶塞與固定的不銹鋼針頭(5 斜面、29-號薄壁、½ 英寸針頭)，外部有質地堅硬的針

頭蓋。1 mL 的預填充注射筒提供 125 mg 的 abatacept，其包裝為每組含 1 支配有被動針頭安全遮罩的注射筒。

儲存

預填充注射筒內的 ORENCIA 溶液應置於 2°C 至 8°C (36°F-46°F) 冷藏。若已超過藥瓶上標示的保存期限，請勿使用。保存在原始包裝內避光，直到使用時為止。請勿冷凍預填充注射筒。

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

廠 址：Bo. Tierras Nuevas, Route 686, Km. 2.3, Manati, Puerto Rico 00674, USA

藥 商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司

地 址：台北市健康路 156 號 5 樓

電 話：(02) 2756-1234

Orencia SC_USPI2016June/+AMPLE/BD/-LD/-heplim/-MTX

恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克(含" BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"安全護套)使用說明

每次取得醫師處方的藥品後，開始使用恩瑞舒針筒裝皮下注射劑(含"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard" 安全護套)前，請詳閱並遵守本品包裝內的使用說明。第一次使用本品前，請確認您的醫療人員已向您示範如何正確使用。

在您準備好注射前，勿將針頭蓋(蓋子)拔開。

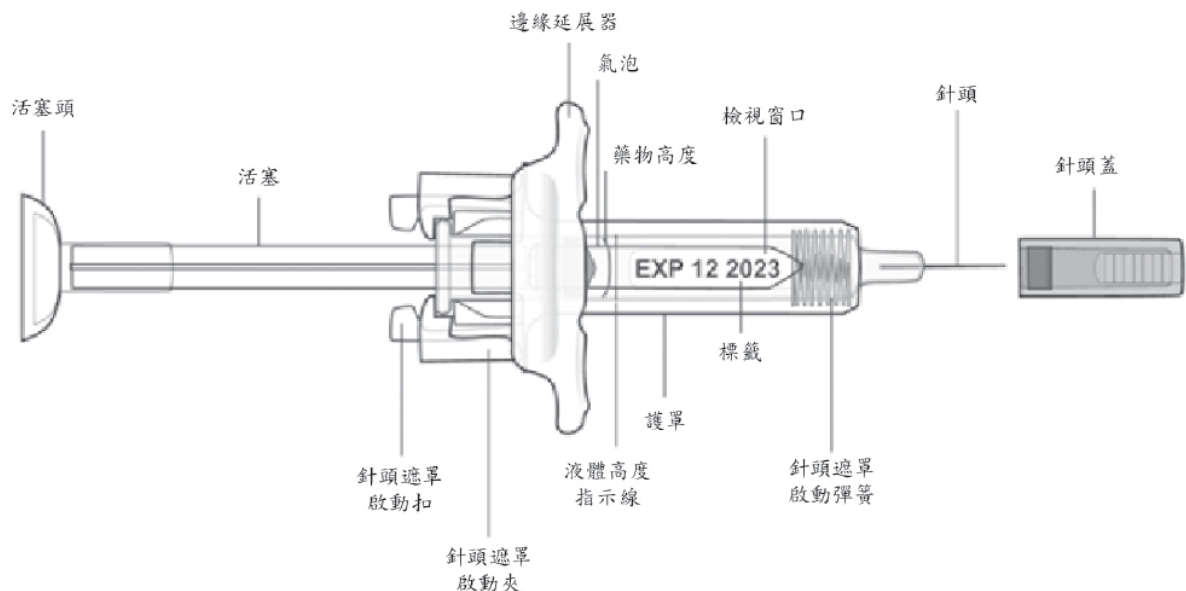


圖 A

- 恩瑞舒針筒裝皮下注射劑(含"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"安全護套)含有一個邊緣延展器，可輕鬆握住注射筒進行注射，並且也包含一個針頭遮罩，於注射完成後將自動延伸蓋住針頭(請見圖 A)。

ORENCIA 預填充注射筒注射時所須供應品(請見圖 B)：

- 新的恩瑞舒針筒裝含"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"安全護套皮下注射劑
- 酒精棉
- 棉花球或紗布
- OK 繃
- 耐穿刺容器(銳利物儲存容器)



圖 B

步驟 1：準備進行本品注射

找一個乾淨、平坦且有可工作台面的舒適空間。

檢查注射筒上的保存期限(請見圖 A)。若已超過保存期限，請勿使用。將之丟棄，再拿一個新的注射筒。

從冰箱內取出一個單次使用的恩瑞舒針筒裝含"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"安全護套皮下注射劑，讓其回溫 30 至 60 分鐘至室溫。

請勿用任何方法加速回溫，例如用微波爐或將注射筒放在溫水內。

注射筒回溫時，不要拔掉針頭蓋。

將未使用的注射筒放在原始包裝內且置於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 冷藏。請勿冷凍。

握住您的注射筒的護罩，讓蓋著套子的針頭朝下(請見圖 C)。

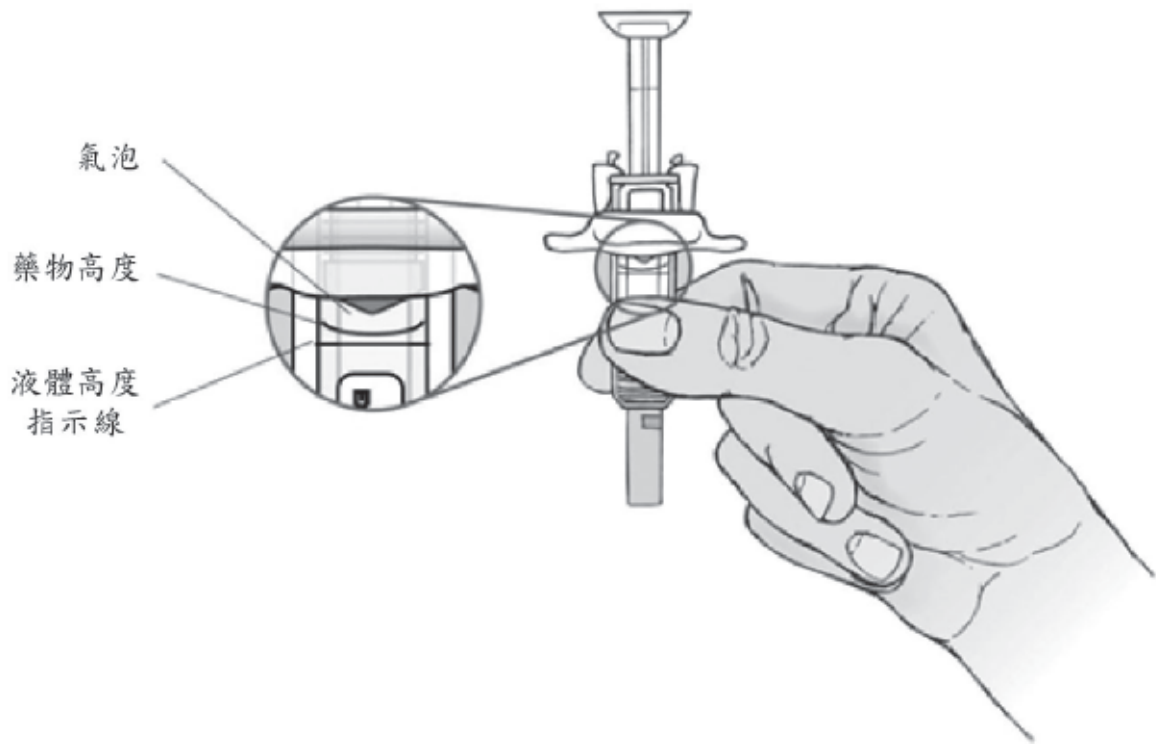


圖 C

- 檢查注射筒內的液體。液體應該是無色至淡黃色的透明溶液。若本品的液體顏色混濁或含有塊狀物或顆粒，請勿注射。將注射筒丟棄，並拿一個新的。
- 檢查您的注射筒內的液體容量是否正確。確認藥物高度超過液體高度指示線(請見圖 C)。
- 若本品的液體容量錯誤，請勿注射。將本品丟棄，並拿一個新的。出現氣泡為正常現象。不需要將氣泡排出。
- 用肥皂與清水將雙手洗乾淨。

步驟 2：選擇與預備注射部位

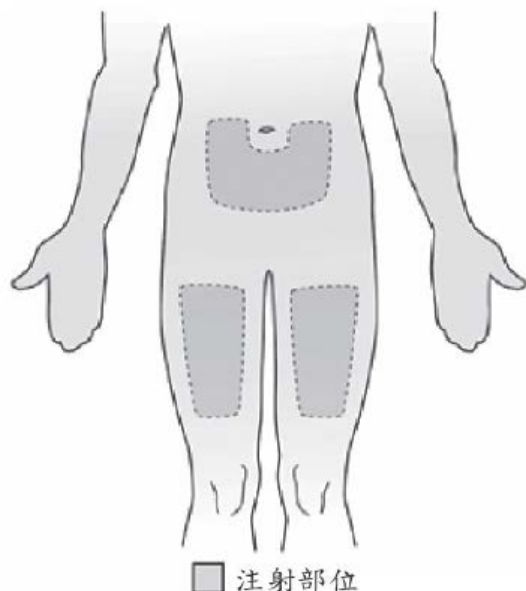
選擇注射部位

- 建議以您的大腿前側作為注射部位。您可選擇您的腹部，除了肚臍周圍 2 英吋的部位外(請見圖 D)。
- 如果是由照護提供者進行注射，上半臂外側亦可作為注射部位。不要自行嘗試於上半臂部位進行注射(請見圖 E)。

替換注射部位

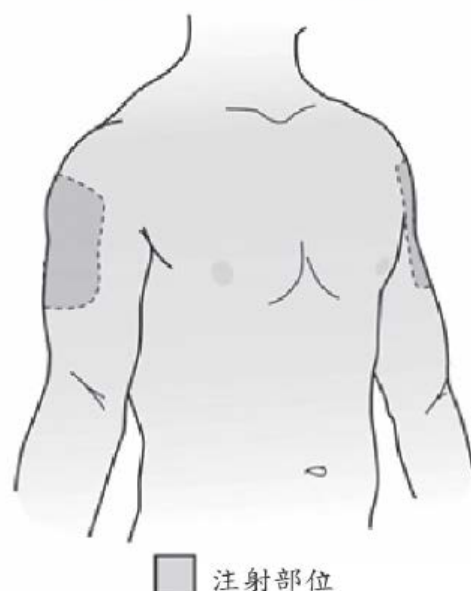
- 每次進行注射時選擇不同的注射部位。您可使用同一大腿進行每週一次的注射，但是每次注射部位必須距離上次注射部位至少 1 英吋。
- 不要注射在皮膚出現觸痛、瘀血、發紅、結疤或變硬的部位。避開任何結疤或妊娠紋部位。

自行注射與照護提供者注射部位



圖D

其他僅限照護提供者注射的部位



圖E

預備注射部位

- 用酒精棉以轉圈方式擦拭注射部位並任其自然風乾。注射前請勿再觸摸注射部位。
- 請勿對乾淨的部位搨風或吹氣。

步驟 3：注射恩瑞舒針筒裝含安全"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"護套皮下注射劑

- 用一隻手握住注射筒的護罩，然後用另一隻手將針頭蓋直接打開(請見圖 F)。拔除針頭蓋時請勿碰到活塞。

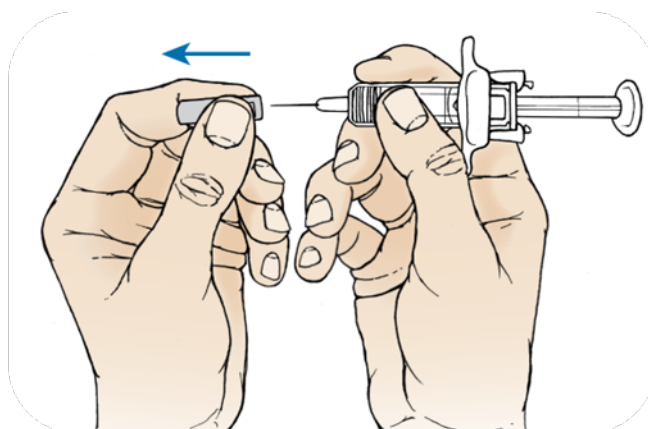


圖 F

- 將針頭蓋丟到家用垃圾桶內。
- 針筒內可能會出現氣泡。您不需要移除氣泡。
- 您可能會看到針頭流出一滴液體。這是正常現象而且不會影響您的劑量。
- 請勿碰到針頭或讓針頭碰到任何表面。

- 若注射筒在未蓋上針頭蓋時掉落，請勿使用。
- 用單手大拇指與食指握住您的恩瑞舒針筒裝含"BD UltraSafe Passive™ Needle Guard"安全護套皮下注射劑(請見圖 G)。

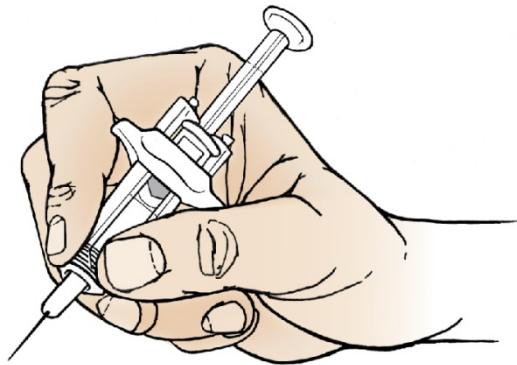


圖 G

- 請勿將注射筒的活塞往後拉。
- 用您的另一隻手輕輕捏住清潔過的皮膚部位。捏緊。
- 以 45 度角快速、如射飛鏢般將針頭插入被捏住的皮膚部位(請見圖 H)。

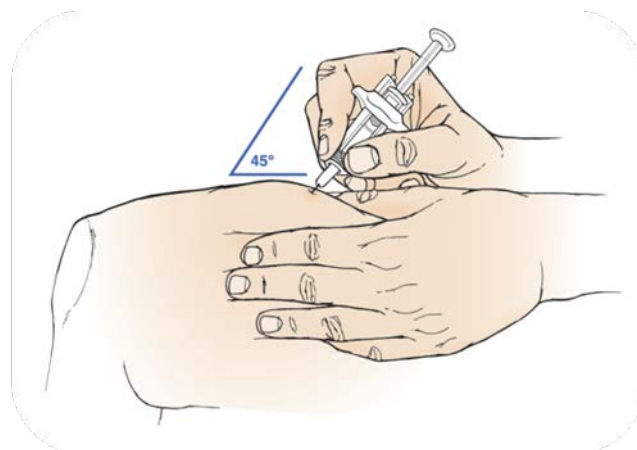


圖 H

- 為了注射所有藥物，用大拇指壓下活塞直到活塞頭不能再動。
- 緩緩將您的大拇指從活塞頭移開。這將使針頭從皮膚上移去時完全被針頭遮罩覆蓋住(請見圖 I)。

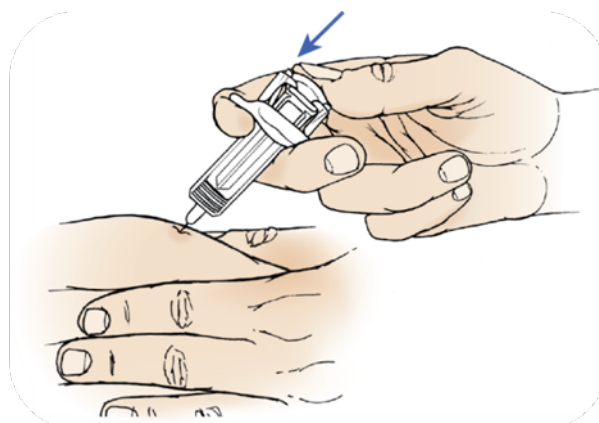


圖 I

- 拔出預填充注射筒，並鬆開周圍皮膚(請見圖 J)。

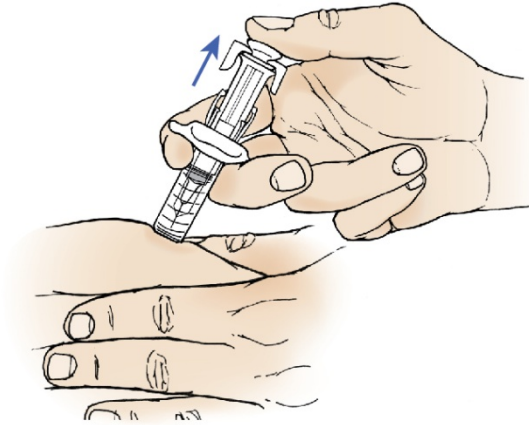


圖 J

注射後

- 注射部位可能會輕微出血。您可用棉花球或紗布輕輕壓住注射部位。
- 請勿搓揉注射部位。
- 如果需要，您可用一小片繃帶包住注射部位。

步驟 4：丟棄與記錄

- 本品不可重複使用。
- 將使用過的注射筒放在耐穿刺容器內(請見「如何丟棄使用過的注射筒？」)。
- 請勿將針頭蓋重新蓋回針頭上。
- 若您是由其他人幫您注射，注射者也必須小心移除注射筒並小心丟棄注射筒，以預防被針頭扎到的意外傷害與感染。

如何丟棄使用過的注射筒？

與您的醫療人員或藥劑師確認正確丟棄使用過之注射筒的方法。

- **請勿**將使用過的注射筒丟在家用垃圾桶內，也不要回收。
- 將使用過以及空的注射劑放在專門用來丟棄使用過注射筒的生物危害容器(又稱為「拋棄式針盒」)、或有旋轉蓋的硬式塑膠容器(例如清潔劑空瓶)、或有塑膠蓋的金屬容器(例如咖啡罐)內。銳利物儲存容器可於您當地的藥局或許多零售店內購買。
- 容器滿時，將蓋子用膠帶封住以確保蓋子不會掉落。
- 將注射筒以及丟棄的容器放在兒童拿不到的地方。

記錄您的注射過程

- 寫下日期、時間與明確的自行注射部位。您也可寫下有關注射的問題或疑慮，這樣您才能詢問您的醫療人員。

常見問題

使用恩瑞舒針筒裝皮下注射劑(含"BD Ultra Passive™ Needle Guard"安全護套)進行注射
我感覺注射時出現些許灼熱與疼痛感。這是正常現象嗎？

- 您自行注射時，可能會感覺到針頭穿刺的感覺。有時候藥物可能會造成注射部位出現輕微的刺激感。這可能會發生並且造成輕度至中度不適。若您出現任何副作用，包括注射部位周圍疼痛、腫脹或變色，請與您的醫療人員聯絡。

帶著恩瑞舒針筒裝皮下注射劑旅行

我要如何在旅行時將本品保持低溫？

- 若您需要攜帶您的預填充注射筒出門，您可將注射筒放在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的保冰外出袋內，直到準備使用為止。
- **本品請勿冷凍。**
- 請將本品保存在原始包裝內避光存放。您的醫療人員可能知道針劑藥物有哪些用以攜帶注射劑外出的特殊適用容器。

我是否可將本品帶上飛機？

- 一般來說，您可以將本品一起帶上飛機。請務必將注射筒一起帶上飛機，不要將注射筒放在「托運」行李內。您應該將本品置放於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的旅行用保冰袋內，直到準備使用為止。
- 請將本品保存在保留原始標籤的原始包裝內，避光存放。

如果時間延長以致我的針筒無法保持低溫該怎麼辦？使用時會有風險嗎？

- 請與熟悉恩瑞舒針筒裝皮下注射劑的醫療人員聯絡。

"BD UltraSafe Passive™ 是 Becton, Dickinson and Company 的商標

所有其他商標皆為其各自所有者之財產