

欣普尼注射液

SIMPONI (golimumab) Solution for Injection

衛署菌疫輸字第000911號

本藥限由醫師使用

特殊警語:嚴重感染及惡性腫瘤

嚴重感染

病人接受欣普尼 SIMPONI 治療時，發生可能因而住院治療或死亡之嚴重感染症的風險會升高[參見警語及注意事項(5.1.1)]。發生這些感染症的病人大部份都曾同時使用免疫抑制劑，如 methotrexate 或皮質類固醇。

如果病人發生嚴重的感染症，則應停用欣普尼 SIMPONI。

曾在使用 TNF 阻斷劑(欣普尼 SIMPONI 為其中一員)治療期間被通報的感染症包括：

- 活動性結核病，包括再度活化的潛伏性結核病。結核病病人常會出現瀰漫性結核或肺外結核的疾病表現。在使用欣普尼 SIMPONI 治療之前與治療期間應檢查病人是否罹患潛伏性結核病。應於使用欣普尼 SIMPONI 之前即開始治療潛伏性 TB。
- 侵入性黴菌感染，包括組織胞漿菌病、球孢子菌病、念珠菌、麴菌病、芽生菌病和肺囊蟲病。罹患組織胞漿菌病或其它侵入性黴菌感染症的病人可能會出現瀰漫性(而非局部性)的疾病表現。有些活動性感染症病人在組織胞漿菌病抗原抗體試驗中可能會呈現陰性反應。對發生嚴重全身性疾病且有感染侵入性黴菌之風險的病人，應考慮施以經驗性抗黴菌治療(empiric antifungal therapy)。
- 伺機性病原體(包含退伍軍人菌以及李斯特菌)所引起的細菌性感染、病毒性感染及其它感染症。

對患有慢性或復發性感染症的病人，在開始治療前應權衡使用欣普尼 SIMPONI 治療的風險與效益。

在使用欣普尼 SIMPONI 治療期間與治療之後，應密切監視病人是否出現感染的徵兆與症狀，包括治療前在潛伏性結核病感染檢驗中呈陰性反應的病人是否發生結核病[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

惡性腫瘤

在使用 TNF 阻斷劑(欣普尼 SIMPONI 也屬於此類藥物)治療的兒童與青少年中，曾有發生淋巴瘤與其它惡性腫瘤(有些具有致命性)的報告[參見警語及注意事項(5.1.2)]。

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每毫升含有 100 毫克 golimumab。

1.2 賦形劑

每一 0.5 毫升的預充針筒和自動注射器含有 50 毫克 golimumab、左旋組胺酸(L-histidine)與單水合單鹽酸左旋組胺酸(0.44 毫克)、聚酯山梨醇 80(0.08 毫克)、山梨醇(20.5 毫克)以及注射用水。每一 1 毫升的預充針筒和自動注射器含有 100 毫克 golimumab、左旋組胺酸與單水合單鹽酸左旋組胺酸(0.87 毫克)、聚酯山梨醇 80(0.15 毫克)、山梨醇(41.0 毫克)以及注射用水。pH 值約為 5.5。

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

欣普尼 SIMPONI 的劑型為皮下注射劑。欣普尼有 50 毫克/0.5 毫升或 100 毫克/毫升兩種劑量規格，皆為清澈至略帶乳白光的無色至淡黃色溶液，盛裝於單劑裝的預充針筒或單劑裝的 SmartJect 自動注射器中。

2. 適應症

2.1 類風濕性關節炎

與 methotrexate 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎成人病人。

2.2 乾癬性關節炎

單獨使用或與 methotrexate 併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)無效之活動性乾癬性關節炎成人病人。

2.3 僵直性脊椎炎

適用於治療活動性僵直性脊椎炎成人病人。

2.4 潰瘍性結腸炎

適用於對於皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病人。

2.5 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(Non-radiographic axial spondyloarthritis, 簡稱 nr-axSpA)

適用於治療嚴重活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎且符合下列所有條件的成人病人：

- (1) 對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)治療反應不佳或無法耐受。
- (2) 其 C 反應蛋白(C-reactive protein, 簡稱 CRP)濃度升高。
- (3) 核磁共振造影(MRI)檢查證據顯示有發炎的客觀跡象。
- (4) HLA-B27 陽性。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎或無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

欣普尼 SIMPONI 的投藥療程為每月一次以皮下注射的方式投予 50 毫克。

對類風濕性關節炎(RA)病人，應採取欣普尼 SIMPONI 合併 methotrexate 的方式治療，對乾癬性關節炎(PsA)或僵直性脊椎炎(AS)病人，則可單獨使用欣普尼 SIMPONI 或合併投予 methotrexate 或其它非生物性的疾病修飾性抗風溼藥物(DMARDs)。對 RA、PsA 或 AS 病人，在使用欣普尼 SIMPONI 治療期間，或可繼續使用皮質類固醇、非生物性 DMARDs 及(或) NSAIDs 類的藥物。

3.1.2 中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎

體重小於 80 公斤的病人-

第 0 週皮下注射 200 毫克，第 2 週注射 100 毫克。達到臨床反應的病人應在第 6 週注射 50 毫克，然後每 4 週注射 50 毫克。未達到臨床反應的病人可繼續在第 6 週注射 100 毫克，然後每

4 週注射 100 毫克。

體重大於或等於 80 公斤的病人-

第 0 週皮下注射 200 毫克，第 2 週注射 100 毫克，然後每 4 週注射 100 毫克。

在維持治療期間，可能可以根據臨床診療指引降低皮質類固醇的劑量。

現有的數據指出，通常接受治療的 12 至 14 週內(4 個劑量之後)可達到臨床反應。對於這段期間內未顯示有治療效益的病人，應考慮是否仍持續進行治療。

3.1.3 安全性監測

在開始使用欣普尼 SIMPONI 之前與治療期間，應定期評估檢查病人是否罹患活動性結核病與潛伏性感染症[參見警語及注意事項(5.1.1)]。在開始使用欣普尼前，病人需接受 B 型肝炎病毒感染的篩檢。[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

3.1.4 重要用藥須知

欣普尼 SIMPONI 必須在醫師的指導與監督下，由醫療專業人員使用。

- 為確保適當使用，在皮下注射之前，可將預先充填藥物的針筒或自動注射器自包裝盒中取出，並於室溫下放置至少 30 分鐘。切勿以任何其它方式為欣普尼 SIMPONI 加溫。
- 在投藥之前，應透過注射器的視窗目視檢查注射液是否有微粒異物或變色的現象。欣普尼 SIMPONI 應為澄清至略帶乳白色光彩及無色至淡黃色的溶液。如果欣普尼 SIMPONI 注射液有變色或混濁的現象，或出現微粒異物，則不可使用。
- 預充針筒或預充自動注射器中若有任何殘存藥物，切勿繼續使用。
- 對乳膠過敏者不可接觸預充針筒上的針頭套及自動注射器之預充針筒上的針頭套，因為此針頭套含有乾燥天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)。
- 投藥時，如果必須施打數劑，每劑都應施打在不同的身體部位。
- 應輪流使用不同的注射部位，且絕對不可注射在有觸痛、瘀傷、發紅或變硬等現象的皮膚區域。

錯過劑量

如果病人忘記在計劃的日期注射欣普尼 SIMPONI，病人應於想起時盡快注射錯過的劑量。應指導病人切勿注射兩倍的劑量以彌補錯過的劑量。

應依照以下指引給予下一個劑量：

- 如果錯過的劑量延遲 2 週以內，病人應注射所忘記的劑量並於其後依照原本的時程按時注射。
- 如果錯過的劑量延遲超過 2 週，病人應注射所忘記的劑量並於注射當日開始一個新的注射時程表。

4. 禁忌

- (1). 對本品主成份或任何一賦型劑過敏者
- (2). 活動性肺結核(active tuberculosis)或其他嚴重感染者，如敗血症及伺機性感染
- (3). 中度或重度心衰竭者(NYHA class III/IV)

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嚴重感染症

接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人會增加發生嚴重感染(包括多種器官系統和部位)的風險，

並導致住院或死亡。

TNF 阻斷劑曾被報告會發生細菌、分枝桿菌、侵入性黴菌、病毒或寄生蟲(包括麴菌病、釀母菌病、念珠菌病、球孢子菌病、組織胞漿菌病、退伍軍人病、李士德菌病(listeriosis)、肺囊蟲病以及結核病)所引起之伺機性感染。病人常會出現瀰漫性(而非局部性)的疾病表現。將 TNF 阻斷劑與 abatacept 或 anakinra 合併使用時，發生嚴重感染症的風險會較高；因此並不建議將欣普尼 SIMPONI 與這些生物製劑併用[參見警語及注意事項(5.1.6, 5.1.7)與交互作用(7.2)]。

對患有活動性感染症(包括臨床上重要的局部感染)的病人，不可使用欣普尼 SIMPONI 治療。大於 65 歲的老年人、有共存疾病的病人和/或同時併用免疫抑制劑(如類固醇或 methotrexate)的病人可能會有更大的感染風險。準備對下列病人使用欣普尼 SIMPONI 之前，應先衡量治療的風險與效益：

- 患有慢性或復發性感染症；
- 曾經與結核病病人接觸；
- 有發生伺機性感染症的病史；
- 曾經在結核病或黴菌病(如組織胞漿菌病、球孢子菌病或芽生黴菌病)盛行的地區居住或是到這些地區旅行；或
- 患有可能會令他們較容易發生感染症的潛在疾病。

監測

在使用欣普尼 SIMPONI 治療期間與治療之後，應密切監視病人是否出現感染的徵兆與症狀。如果病人發生嚴重感染、伺機性感染或敗血症，即應停用欣普尼 SIMPONI。病人在使用欣普尼 SIMPONI 治療期間如果發生新的感染症，應立即進行完整且適用於免疫不全病人的診斷性檢查，並施以適當的抗菌治療，此外也應密切監視病人的狀況。

於臨床試驗發生之嚴重感染

在針對 RA、PsA 與 AS 病人所進行的 16 週第 3 期對照試驗中，欣普尼 SIMPONI 治療組有 1.4% 的病人發生嚴重感染症，對照組則有 1.3% 的病人發生嚴重感染症。在這些針對 RA、PsA 與 AS 病人所進行的 16 週第 3 期對照試驗中，每 100 個追蹤病人年之嚴重感染症發生率分別為欣普尼 SIMPONI 組 5.7 例(95% CI：3.8, 8.2)，安慰劑組 4.2 例(95% CI：1.8, 8.2)。在對照性的第 2/3 期試驗中，對潰瘍性結腸炎(UC)病人進行欣普尼 SIMPONI 誘導治療到第 6 週時，接受欣普尼 SIMPONI 200/100 毫克治療之病人中的嚴重感染發生率和接受安慰劑治療之病人中的嚴重感染發生率大致相當。到第 60 週時，在這項 UC 試驗的維持治療期間，接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用 100 毫克進行維持治療之病人中的嚴重感染發生率和接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用安慰劑進行維持治療的病人大致相當。在接受欣普尼 SIMPONI 治療之病人中所觀察到的嚴重感染症包括敗血症、肺炎、蜂窩性組織炎、膿瘍、結核病、侵入性黴菌感染症、以及 B 型肝炎。

結核病(請參考 SIMPONI 風險管理計畫)

在接受 TNF 阻斷劑治療的病人中，包括先前曾因潛伏性或活動性結核病而接受治療的病人，曾經觀察到結核病再度活化或新發生結核病感染的病例。在開始使用欣普尼 SIMPONI 治療之前，應對病人進行結核病危險因子的評估，並檢查是否患有潛伏性感染症，在治療期間亦應定期進行檢查。

在使用 TNF 阻斷劑治療之前先治療潛伏性結核病已證實可降低於治療期間發生結核病再度活化的風險。在開始使用欣普尼 SIMPONI 之前，應先評估是否需進行潛伏性結核病的治療；如果結核菌素皮膚試驗的結果出現大於或等於 5 毫米的硬塊，即應視為陽性反應，即使是

先前已接種過卡介苗(BCG)的病人亦然。

對有潛伏性或活動性結核病過往病史且無法確定是否已接受過適當療程的病人，或是潛伏性結核病檢驗呈陰性反應但有感染結核病之危險因子的病人，應考慮在開始使用欣普尼 SIMPONI 治療之前先施以抗結核病治療。建議與治療結核病的專科醫師討論，這有助於判定個別病人是否適合接受抗結核病治療。

曾經觀察到正在接受潛伏性結核病治療或已經結束潛伏性結核病治療的病人，在開始使用欣普尼 SIMPONI 治療之後結核病再度活化。應監視病人是否出現結核病的徵兆與症狀，包括治療前在潛伏性結核病檢驗中呈陰性反應的病人，或先前因結核病而接受治療的病人。病人如果在使用欣普尼 SIMPONI 治療期間發生新的感染症，在鑑別診斷中應考慮可能是結核病，特別是先前或最近曾到結核病高盛行率的國家旅行的病人，或是與活動性結核病病人有過親密接觸的病人。

在第 2 期 RA 試驗與第 3 期 RA、PsA 與 AS 試驗的對照試驗部份與無對照試驗部份，2347 位使用欣普尼 SIMPONI 治療之病人與 674 位使用安慰劑治療之病人中的活動性 TB 發生率分別為每 100 個病人年-年 0.23 例與 0 例。這些 TB 病例包括肺結核與肺外結核。絕大部份的 TB 病例都是發生於高 TB 發生率的國家。台灣亦曾有案例發生。在對照性的第 2/3 期試驗中，對 UC 病人進行欣普尼 SIMPONI 誘導治療到第 6 週時，在接受欣普尼 SIMPONI 200/100 毫克治療的病人或接受安慰劑治療的病人中皆未發現任何 TB 病例。到第 60 週時，在這項 UC 試驗的維持治療期間，接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用 100 毫克進行維持治療之病人中的 TB 發生率為每 100 個病人年-年 0.52 例(95% CI：0.11，1.53)。在安慰劑維持治療組中，有一位先前接受欣普尼 SIMPONI 靜脈注射(IV)誘導治療的病人發生 TB。

侵入性黴菌感染

如果病人發生嚴重的全身性疾病，並且曾在黴菌病流行地區居住或旅行，在鑑別診斷中應考慮可能為侵入性黴菌感染症。在進行診斷性檢查時，應考慮同時施以適當的經驗性抗黴菌治療，並應權衡發生嚴重黴菌感染的風險與抗黴菌治療的風險。有些活動性組織胞漿菌感染症病人的組織胞漿菌病抗原抗體試驗可能會呈現陰性反應。為幫助這類病人獲得適當的處置，應先與專精於診斷與治療侵入性黴菌感染症的醫師討論。

B 型肝炎病毒再活化(請參考 SIMPONI 風險管理計畫)

對慢性 B 型肝炎帶原者(即表面抗原陽性的病人)，使用 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)可能會誘使 B 型肝炎病毒(HBV)再度活化。在某些病例中，和使用 TNF 阻斷劑治療有關的 HBV 再活化曾有導致死亡的報告。這些報告大部份都是發生於同時使用免疫抑制劑的病人。病人在開始使用 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)之前，應先進行 B 型肝炎病毒(HBV)感染檢測。對 B 型肝炎表面抗原檢測呈陽性反應的病人，在開始使用 TNF 阻斷劑治療之前，建議諮詢 B 型肝炎治療領域的專科醫師。對 HBV 帶原者，在處方 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)之前，應先衡量治療的風險與效益。關於抗病毒治療是否可降低接受 TNF 阻斷劑治療之 HBV 帶原者發生 HBV 再活化的風險，目前尚無足夠的資料可供參考。對本身為 HBV 帶原者而又必須使用 TNF 阻斷劑治療的病人，在整個治療過程中都應密切監視是否出現活動性 HBV 感染症的臨床徵兆與實驗室徵兆，治療結束後也應繼續監視數月。

對發生 HBV 再活化的病人，應停止使用 TNF 阻斷劑，並開始施以抗病毒治療及適當的支持性治療。目前並不確知於 HBV 再活化的現象獲得控制後重新使用 TNF 阻斷劑治療的安全性。因此，處方醫師如果考慮要在這種情況下恢復使用 TNF 阻斷劑，應謹慎從事，並且要密切監視病人的狀況。

C 型肝炎(請參考 SIMPONI 風險管理計畫)

免疫抑制劑與 C 型肝炎病毒再活化之間的關聯性目前尚未確立。此外，目前也不確知 C 型

肝炎病毒再活化是否與抗 TNF 藥物(包括欣普尼 SIMPONI)有關。不過，由於 C 型肝炎病毒感染在台灣的盛行率相當高，因此在開始使用欣普尼 SIMPONI 治療之前應先進行 C 型肝炎篩檢。對無任何活動性症狀及(或)肝臟發炎徵兆的 C 型肝炎帶原者，可考慮使用欣普尼 SIMPONI 治療。如果決定開始使用欣普尼 SIMPONI 治療，應定期進行監測(如檢測肝臟酵素)。

5.1.2 惡性腫瘤

在接受 TNF 阻斷劑(欣普尼 SIMPONI 也屬於此類藥物)治療的兒童、青少年與年輕成人中(開始治療的年齡 ≤ 18 歲)，曾有發生惡性腫瘤(甚至造成死亡)的報告。約有半數的病例是發生淋巴瘤，包括霍金森氏淋巴瘤與非霍金森氏淋巴瘤。其它病例則包含多種不同的惡性腫瘤，包括通常和免疫功能受到抑制有關的罕見惡性腫瘤，以及不常見於兒童與青少年的惡性腫瘤。發生惡性腫瘤的中位時間為投予第一劑 TNF 阻斷劑後 30 個月(範圍：1 至 84 個月)。大部份的病人都有同時使用免疫抑制劑的情形。這些病例皆為上市後所通報的病例，來源各異，包括登錄中心與自發性的上市後通報。

準備對已知患有惡性腫瘤(除了已成功治療的非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)之外)的病人開始使用 TNF 阻斷劑治療之前，或是考慮對發生惡性腫瘤的病人繼續使用 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)治療時，應先衡量治療的風險與效益。

在 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)之臨床試驗的對照試驗部份，和對照組的病人相比較，接受 TNF 阻斷劑治療的病人中有較多發生淋巴瘤的病例。在第 2 期 RA 試驗與第 3 期 RA、PsA 與 AS 試驗的對照試驗部份，整合後之欣普尼 SIMPONI 治療組的淋巴瘤發生率為每 100 個追蹤病人年-年 0.21 例(95% CI：0.03，0.77)，而安慰組則為 0 例(95% CI：0，0.96)。在這些臨床試驗的對照試驗部份與非對照試驗部份，共有 2347 位病人接受欣普尼 SIMPONI 治療並追蹤 1.4 年(中位數)。所觀察到的淋巴瘤發生率要比美國一般人口中的預期發生率(根據 SEER 資料庫的數據)高出 3.8 倍(已依年齡、性別和種族進行修正)。¹ 在 UC 試驗的 60 週試驗期間，並未發現任何和使用欣普尼 SIMPONI 有關的淋巴瘤病例。患有 RA 和其它慢性發炎性疾病的病人，特別是患有高度活動性疾病及(或)長期接受免疫抑制治療的病人，即使在未使用 TNF 阻斷劑治療的情況下，其發生淋巴瘤的風險也要比一般人口高(可高達數倍)。在使用 TNF 阻斷劑(包含欣普尼 SIMPONI)治療類風濕性關節炎及其它適應症的上市後使用經驗中，曾有發生急性與慢性白血病的病例報告。即使在未使用 TNF 阻斷劑治療的情況下，類風濕性關節炎病人發生白血病的風險也要比一般人口高(約 2 倍)。

在使用 TNF 阻斷劑治療的病人中，曾有極少數發生肝脾 T 細胞淋巴瘤(HSTCL)的上市後通報病例。這種罕見類型的 T 細胞淋巴瘤有極具侵襲性的病程，且常會導致死亡。幾乎所有通報的 TNF 阻斷劑相關病例都是發生於 Crohn 氏症(克隆氏症)或潰瘍性結腸炎病人。大部份病例都是青少年與年輕的成年男性。這些病人在診斷時或診斷之前幾乎都曾接受 azathioprine (AZA)或 6-mercaptopurine (6-MP)合併 TNF 阻斷劑的治療。應審慎考慮將 AZA 或 6-MP 與欣普尼 SIMPONI 合併使用的潛在風險。對使用 TNF 阻斷劑治療的病人，並不能排除發生肝脾 T 細胞淋巴瘤的風險。

在第 2 期 RA 試驗與第 3 期 RA、PsA 與 AS 試驗的對照試驗部份，和安慰組相比較，整合後之欣普尼 SIMPONI 治療組中的每 100 個病人年-年的淋巴瘤以外之惡性腫瘤發生率並未升高。在這些試驗的對照試驗部份與非對照試驗部份，接受欣普尼 SIMPONI 治療之病人中淋巴瘤以外之惡性腫瘤的發生率和美國一般人口中的預期發生率(根據 SEER 資料庫的數據)大致相當(已依年齡、性別和種族進行修正)。¹ 在針對 UC 病人所進行之欣普尼 SIMPONI 第 2/3 期臨床試驗的 6 週安慰劑對照試驗部份，欣普尼 SIMPONI 治療組與安慰劑組中的非淋巴瘤惡性腫瘤(不包括非黑色素瘤皮膚癌)發生率大致相當。到第 60 週時，非淋巴瘤惡性腫瘤(不包括非黑色素瘤皮膚癌)的發生率也和美國一般人口中的發生率(根據 SEER 資料庫的數據；已依年齡、性別和種族進行修正)大致相當。¹ 追蹤期太短，如上述研究中的一年或

更短的追蹤期，可能無法充分反映實際的惡性腫瘤發生率。

目前並不確知使用欣普尼 SIMPONI 治療是否會影響發生細胞異生(dysplasia)或結腸癌的風險。對發生細胞異生或結腸癌之風險較高(如患有積年潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎的病人)或先前有細胞異生或結腸癌之病史的所有潰瘍性結腸炎病人，在治療前及整個病程中都應定期篩檢是否發生細胞異生。此評估應包括結腸鏡檢查與組織切片檢查，視當地的建議而定。對使用欣普尼 SIMPONI 治療且新診斷出發生細胞異生的病人，應審慎評估個別病人的風險和效益，並考慮是否應繼續治療。

在接受 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)治療的病人，曾有發生黑色素瘤及 Merkel 細胞癌的報告。建議所有病人定期接受皮膚檢測，特別是具有皮膚癌危險因子的病人。

在針對發生惡性腫瘤之風險較高的病人(如慢性阻塞性肺病[COPD]病人、併用 cyclophosphamide 治療的 Wegener 氏肉芽腫病人)使用其它 TNF 阻斷劑治療的對照性試驗中，TNF 阻斷劑治療組中發生惡性腫瘤的病人比例要比對照組高。在一項針對 309 位嚴重持續性氣喘病人評估使用 50 毫克、100 毫克及 200 毫克欣普尼 SIMPONI 治療之結果的探索性 1 年臨床試驗中，欣普尼 SIMPONI 治療組有 6 位病人發生非黑色素瘤皮膚癌以外的惡性腫瘤，對照組則無任何病例。這 6 位病人有三位屬於 200 毫克欣普尼 SIMPONI 治療組。

5.1.3 充血性心臟衰竭症

曾有在使用 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)期間充血性心臟衰竭(CHF)出現惡化現象與新發生 CHF 的病例報告。其中包含有些致死病例。在數項於治療 CHF 期間使用其它 TNF 阻斷劑的探索性臨床試驗中，接受 TNF 阻斷劑治療的病人出現須住院治療之 CHF 惡化現象的比例較高，或是有死亡率升高的現象。目前尚未曾針對有 CHF 病史的病人進行過欣普尼 SIMPONI 的研究，因此，對 CHF 病人使用欣普尼 SIMPONI 時應謹慎。如果決定要對 CHF 病人投予欣普尼 SIMPONI，治療期間應密切監視這些病人的狀況，如果出現新的 CHF 症狀或既有症狀出現惡化的現象，即應停止使用欣普尼 SIMPONI。

5.1.4 髓鞘脫失性疾病

曾有少數使用 TNF 阻斷劑(欣普尼 SIMPONI 也屬於此類藥物)而發生新的中樞神經系統髓鞘脫失性疾病(包括多發性硬化症(MS))或造成既有髓鞘脫失性疾病症狀惡化，以及發生周邊髓鞘脫失性疾病(包括 Guillain-Barré 症候群)的病例。接受欣普尼 SIMPONI 治療的病入也曾有少數發生中樞髓鞘脫失、多發性硬化症、視神經炎及周邊髓鞘脫失性多發性神經病變的病例報告[參見副作用/不良反應(8.2)]。因此，當處方醫師考慮要對患有中樞或周邊神經系統髓鞘脫失性疾病的病人使用 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)時，應謹慎從事。如果發生這些疾病，應考慮停用欣普尼 SIMPONI。

5.1.5 自體免疫

使用 TNF 阻斷劑(包含欣普尼 SIMPONI)可能會導致抗核抗體(antinuclear antibodies, ANA)的形成，而有很少的案例會發展成狼瘡樣症候群(lupus-like syndrome)[參見副作用/不良反應(8.2)]。如果病人在使用欣普尼 SIMPONI 後發生疑似狼瘡樣症候群的症狀，應停止欣普尼 SIMPONI 的治療。

5.1.6 與 Abatacept 併用

在對照試驗中，將另一種 TNF 阻斷劑與 abatacept 同時投予時，發生嚴重感染症的病人比例要比單獨使用該種 TNF 阻斷劑時高；而且，和單獨使用一種 TNF 阻斷劑相比較，採用合併療法治療 RA 並未顯示能夠增進臨床效益。因此，不建議將 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)與 abatacept 併用[參見交互作用(7.2)]。

5.1.7 與 Anakinra 併用

將 anakinra (一種白血球間素 IL-1 拮抗劑)與另一種 TNF 阻斷劑同時投予時，發生嚴重感染症與嗜中性白血球減少症的病人比例要比單獨使用該種 TNF 阻斷劑時高，且未能提供更多的效益。因此，不建議將 anakinra 與 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)併用[參見交互作用(7.2)]。

5.1.8 在生物性疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)之間進行轉換

從一種生物製劑轉換成另一種生物製劑時，應小心謹慎，因為併存的生物活性可能會增加感染的風險。

5.1.9 血液學血球減少症

接受 golimumab 治療的病人曾有發生全血球減少症、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、粒細胞缺乏症、再生不能性貧血及血小板減少症的報告。因此，對發生或曾發生明顯血球減少症的病人，使用 TNF 阻斷劑(包括欣普尼 SIMPONI)時應謹慎行事。

5.1.10 疫苗接種/治療性感染製劑

活性疫苗

接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人可以接種活性疫苗以外之疫苗。對於正在使用 TNF 阻斷劑治療的病人，接種活性疫苗的反應及因活性疫苗導致續發性感染的資料有限。接種活性疫苗可能導致臨床上感染，包含全身性感染。

治療性感染製劑

使用其他治療性感染製劑如活性減毒病菌[如：治療癌症的膀胱內卡介苗(BCG)灌注]可能會導致臨床上感染，包含全身性感染。建議治療性感染製劑不應與欣普尼 SIMPONI 同時給予。

非活性疫苗

在第 3 期 PsA 試驗中，接種肺炎鏈球菌疫苗之後，欣普尼 SIMPONI 治療組與安慰劑治療組都有相近比例的病人可達到適當的免疫反應，亦即肺炎鏈球菌多醣體疫苗所誘發的抗體濃度至少升高 2 倍。在欣普尼 SIMPONI 治療組與安慰劑治療組中，併用 MTX 的病人對肺炎鏈球菌疫苗產生反應的病人比例都要比未併用 MTX 的病人低。這些資料顯示，欣普尼 SIMPONI 並不會抑制人體對肺炎球菌疫苗所產生的體液免疫反應。

5.1.11 過敏反應

在上市後的使用經驗中，曾有在投予欣普尼 SIMPONI 後發生嚴重全身性過敏反應(包括過敏性反應)的報告。其中有些病例是在初次投予欣普尼 SIMPONI 之後便發生這些反應。如果發生過敏性反應或其它嚴重的過敏反應，應立即停用欣普尼 SIMPONI，並施以適當的治療。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

目前對孕婦使用欣普尼 SIMPONI 尚無適當且控制良好的研究。單株抗體(如 golimumab)在第 3 孕期會通過胎盤，並可能會影響出生前曾暴露於藥物之嬰兒的免疫反應[參見臨床考量]。在一項動物生殖研究中，曾對懷孕的猴子於器官發生期間以皮下注射的方式投予 golimumab，在所達到之暴露量約為於人類最高建議劑量(MRHD)之 360 倍的劑量下，對胎兒並未發現不良影響[參見試驗資料]。在一項以懷孕猴子所進行的出生前與出生後發育研究中，於懷孕後期與哺乳期間皮下注射 golimumab 之後，在所達到之最高母體血中濃度約為 MRHD 所達到之濃度的 460 倍的劑量下，對嬰兒並未造成不良的發育影響[參見試驗資料]。只有在明確必要的情況下才可於懷孕期間使用欣普尼 SIMPONI。

所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。目前並不確知本品之適

用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2-4%與 15-20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

Golimumab 在懷孕期間會通過胎盤。於懷孕期間投予另一種 TNF 阻斷性單株抗體之後，在最長達 6 個月期間，仍可於嬰兒的血清中檢出該抗體。因此，這些嬰兒發生感染的風險可能會升高。對出生前接觸過欣普尼 SIMPONI 的嬰兒，從母親在懷孕期間最後一次注射欣普尼 SIMPONI 之後算起的 6 個月期間，不建議接種活性疫苗[參見警語及注意事項(5.1.10)與交互作用(7.3)]。

試驗資料

人體試驗資料

在觀察性研究、已發表的病例報告及上市後監視中所獲得對孕婦使用欣普尼 SIMPONI 方面的有限資料並不足以確認存有藥物相關風險。

動物試驗資料

在一項胚胎胎兒發育毒理學研究中，曾對懷孕的食蟹猴於器官發生期間(孕期(GD)第20至51天)投予golimumab，在最高較MRHD所達到之暴露量高出360倍的暴露量下(以曲線下面積(AUC)為比較基礎，母體皮下注射劑量最高為50毫克/公斤每週兩次)，並未發現任何發生胎兒畸形或胚胎毒性的證據。並無任何證據顯示發生母體毒性。在第2孕期末期所收集到的臍帶血檢體顯示，胎兒在妊娠期間確曾暴露於golimumab。

在一項出生前與出生後發育研究中，曾對懷孕的食蟹猴於懷孕第 50 天至產後第 33 天投予 golimumab，在較 MRHD 所達到之濃度高出約 460 倍的最高藥物濃度下(以穩定狀態最高血中濃度(C_{max})為比較基礎，母體皮下注射劑量最高為 50 毫克/公斤每週兩次)，並無任何證據顯示會使嬰兒發生發育缺陷。並無任何證據顯示發生母體毒性。在第 2 孕期末期可於胎兒的血清中檢出 golimumab，從出生時一直到出生後 6 個月亦可於新生動物的血清中檢出 golimumab。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並無任何關於欣普尼 SIMPONI 是否會出現於人類的乳汁中、對餵哺母乳之嬰兒的影響或對乳汁生成作用之影響等方面的資訊。母體 IgG 已知會出現於人類的乳汁中。目前並不確知如果 golimumab 會進入人類的乳汁中，其在嬰兒胃腸道中的局部暴露及可能有限的全身暴露會造成哪些影響。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對欣普尼 SIMPONI 的臨床需求，以及欣普尼 SIMPONI 或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響放在一起考慮。

試驗資料

動物試驗資料

在針對食蟹猴於懷孕期間與授乳期間皮下注射 golimumab 的出生前與出生後發育研究中，曾在乳汁中檢出 golimumab，其濃度要比母體血清濃度低 400 倍左右。

6.4 小兒

對 18 歲以下之兒童病人使用欣普尼 SIMPONI 的有效性目前尚未確立。

有一項多中心、安慰劑對照性、雙盲、隨機停藥、平行分組研究曾針對 173 位使用 MTX 治療至少 3 個月的活動性多關節性幼年型原發性關節炎(pJIA)兒童病人(2 至 17 歲)評估欣普尼 SIMPONI 的安全性與療效。受試者都繼續使用和進入研究時所使用之劑量相同(毫克/週)的穩定劑量 MTX。允許同時使用穩定劑量的口服皮質類固醇(≤ 10 毫克/日或 0.2 毫克/公斤/日(視何者較低而定)的 prednisone 或等效藥物)及/或 NSAIDs。在 16 週開放治療階段中，所有

病人都接受 MTX 加每 4 週一次皮下注射欣普尼 SIMPONI 30 毫克/平方公尺(最高 50 毫克)的治療。於第 16 週時達到 ACR Ped 30 療效反應的病人即可進入這項研究的隨機停藥階段，並接受 MTX 加每 4 週一次欣普尼 SIMPONI 30 毫克/平方公尺(最高 50 毫克)或安慰劑的治療，直到第 48 週。

這項研究的主要終點指標為所有進入隨機停藥階段的受試者中，於第 16 週與第 48 週之間未發生疾病復發的病人比例。在這項研究中，欣普尼 SIMPONI 用於治療 pJIA 的療效並未獲得證實，因為並無任何統計證據顯示在第 16 週與第 48 週之間，欣普尼 SIMPONI 治療組病人與安慰劑組病人中的疾病復發率存有差異。

這項研究顯示，在兒童中所見之不良反應的發生頻率與類型和成人中的觀察結果大致相同。

6.5 老年人

在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期試驗中，65 歲(含)以上並使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人(N=155)與較年輕並使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人相比較的結果顯示，兩者在 SAEs、嚴重感染及 AEs 方面都沒有任何整體性的差異。在 UC 試驗中，由於 65 歲(含)以上之病人的人數不足，因此無法判定其反應是否不同於 18 至 65 歲的病人。由於老年族群中的感染症發生率通常較高，因此，使用欣普尼 SIMPONI 治療老年病人時應謹慎。在 nr-axSpA 的臨床試驗中並無納入 45 歲及以上的病人。

7. 交互作用

7.1 Methotrexate

用於治療 RA 時，欣普尼 SIMPONI 應與 methotrexate (MTX)併用[參見臨床試驗資料(12.1)]。用於治療 AS 或 PsA 時，由於併用或不併用 MTX 似乎都不會影響欣普尼 SIMPONI 的療效或安全性，因此，使用欣普尼 SIMPONI 治療 AS 和 PsA 時，可以併用或不併用 MTX[參見臨床試驗資料(12.2、12.3)與藥物動力學特性(11)]。

7.2 用於治療 RA、PsA 及(或)AS 的生物製劑

在將其它 TNF 阻斷劑與 anakinra 或 abatacept 併用的 RA 臨床試驗中曾經發現，發生嚴重感染症的風險有升高的現象，而且沒有任何額外的效益；因此，不建議將欣普尼 SIMPONI 與 abatacept 或 anakinra 併用[參見警語及注意事項(5.1.6、5.1.7)]。在使用 rituximab 治療後再使用一種 TNF 阻斷劑治療的 RA 病人中也曾觀察到嚴重感染症發生率較高的現象。SIMPONI 不建議與其他已核准用於治療 RA、PsA 或 AS 的生物製劑一起使用，以避免增加感染的風險。

7.3 活性疫苗/治療性感染製劑

活性疫苗不可與欣普尼 SIMPONI 同時投予[參見警語及注意事項(5.1.10)]。

治療性感染製劑不可與欣普尼 SIMPONI 同時給予[參見警語及注意事項(5.1.10)]。

於懷孕期間使用欣普尼 SIMPONI 治療之婦女所生下的嬰兒可能有長達 6 個月的時間處於增加感染風險的狀態。對出生前接觸過欣普尼 SIMPONI 的嬰兒，從母親在懷孕期間最後一次注射欣普尼 SIMPONI 之後算起的 6 個月期間，不建議接種活性疫苗[參見特殊族群注意事項(6.1)]。

7.4 細胞色素 P450 的作用受質

在長期發炎的情況下，生成 CYP450 酵素的作用可能會因細胞激素(如 TNF α)的濃度增加而受到抑制。因此，一般認為如果使用一種可以拮抗細胞激素活性的成分，如 golimumab，則生成 CYP450 酵素的作用應可正常化。對正在使用治療指數狹窄之 CYP450 作用受質類藥物治療的病人，要開始或停止使用欣普尼 SIMPONI 治療時，建議應監測療效(如 warfarin)或藥

物濃度(如 cyclosporin 或 theophylline)，並視個別病人的需要調整該藥物的劑量。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映臨床實務中所見的發生率。

下文中的安全性資料是源自 5 項針對 RA、PsA 與 AS 病人所進行的隨機、雙盲、對照性第 3 期試驗(試驗 RA-1、RA-2、RA-3、PsA 與 AS)之整合性結果[參見臨床試驗資料(12.1、12.2 與 12.3)]。這 5 項試驗共涵蓋 639 位接受對照藥物治療的病人與 1659 位接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人，其中包括 1089 位 RA 病人，292 位 PsA 病人，以及 278 位 AS 病人。源自 3 項整合性、隨機、雙盲、對照性第 2/3 期試驗的 1233 位使用欣普尼 SIMPONI 治療之潰瘍性結腸炎病人的安全性資料也詳述於下文(試驗 UC-1、UC-2 與 UC-3) [參見臨床試驗資料(12.4)]。在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期對照試驗中，到第 16 週時，因發生不良反應而停止治療的病人比例為 2% (使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人)與 3% (使用安慰劑治療的病人)。在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期對照試驗中，到第 16 週時，最常見的導致停用欣普尼 SIMPONI 的不良反應為敗血症(0.2%)、丙胺酸轉胺酶升高(0.2%)、以及天冬胺酸轉胺酶升高(0.2%)。在 UC 試驗中，到第 60 週時，在接受欣普尼 SIMPONI 治療誘導治療並使用 100 毫克進行維持治療的病人與接受欣普尼 SIMPONI 治療誘導治療並使用安慰劑進行維持治療的病人中，最常見的導致停止治療的不良反應分別為結核病(0.3% vs. 0.6%)與貧血(0.3% vs. 0%)。

最嚴重的不良反應為：

- 嚴重感染症[參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 惡性腫瘤[參見警語及注意事項(5.1.2)]

在整合後的第 3 期 RA、PsA 與 AS 試驗中，到第 16 週時，上呼吸道感染與鼻咽炎是最為常見的不良反應，在使用欣普尼 SIMPONI 治療之病人中的發生率分別為 7%與 6%，在使用對照藥物治療的病人中則分別為 6%與 5%。

8.2 臨床試驗經驗

感染症

在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期對照試驗中，到第 16 週時，使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人有 28%發生感染症，使用對照藥物治療的病人則有 25%發生感染症，關於嚴重感染症，請參見警語及注意事項[參見警語及注意事項(5.1.1)]。在對照性的第 2/3 期試驗中，對 UC 病人進行欣普尼 SIMPONI 誘導治療到第 6 週時，接受 SIMPONI 200/100 毫克治療之病人與接受安慰劑治療之病人中的感染發生率大致相當，皆約為 12%。到第 60 週時，在這項 UC 試驗的維持治療期間，接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用 100 毫克進行維持治療之病人中的每病人年感染發生率和接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用安慰劑進行維持治療的病人大致相當。

髓鞘脫失性疾病

在對照性的第 2/3 期試驗中，對病人進行欣普尼 SIMPONI 誘導治療到第 6 週時，在接受欣普尼 SIMPONI 200/100 毫克治療的病人或接受安慰劑治療的病人中皆未發現任何發生髓鞘脫失的病例。到第 60 週時，在維持治療期間，欣普尼 SIMPONI 100 毫克治療組中並無任何發生髓鞘脫失的病例。在安慰劑維持治療組中，有一位先前在誘導治療期間接受欣普尼 SIMPONI 400/200 毫克治療的病人發生 CNS 髓鞘脫失。

肝臟酵素升高

在接受 TNF 阻斷劑治療的病人中曾有發生嚴重肝臟反應的報告，包括急性肝臟衰竭。在針對 RA、PsA 與 AS 病人所進行的對照性第 3 期欣普尼 SIMPONI 試驗中，到第 16 週時，接受對照藥物治療的病人與接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人分別有 0.2%與 0.7%發生 ALT 升高 ≥ 5 倍 ULN (正常值上限)的現象，此外，接受對照藥物治療的病人與接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人分別有 2%與 2%發生 ALT 升高 ≥ 3 倍 ULN 的現象。由於許多參與針對 RA、PsA 與 AS 所進行之第 3 期試驗的病人也同時使用會導致肝臟酵素升高的藥物(如 NSAIDs、MTX)，因此目前仍不確知欣普尼 SIMPONI 與肝臟酵素升高之間的關聯性。在第 2/3 期 UC 試驗中，接受欣普尼 SIMPONI 治療之病人與接受安慰劑治療之病人發生 ALT 升高 ≥ 5 倍 ULN 之現象的比例大致相當(平均追蹤期間分別為 46 週與 18 週)，約為 1%。在平均分別為 46 週與 18 週的追蹤期間，有 2.0%接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人與 1.5%接受安慰劑治療的病人發生 ALT 升高 ≥ 3 倍 ULN 的現象。

自體免疫疾病與自體抗體

但針對 RA、PsA 與 AS 病人所進行的第 3 期對照試驗顯示，到第 14 週時，使用欣普尼 SIMPONI 治療與新發生的抗 dsDNA 抗體檢驗呈陽性結果之間並無任何關聯性。在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期對照試驗中，追蹤一年發現，使用 SIMPONI 治療病人有 4%呈現新抗核抗體(ANA)陽性反應，對照組則有 2.6%(效價比為 1:160 或更大)。在一年後的追蹤發現，基線抗 dsDNA 為陰性反應的病人其抗 dsDNA 抗體的頻率較少見。在 UC 試驗中，到第 60 週時，接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用 100 毫克進行維持治療的病人有 3.5%在此 UC 試驗的維持治療期間呈現新 ANA 陽性反應(效價比為 1:160 或更大)，在接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用安慰劑進行維持治療的病人中也有 3.5%呈現新 ANA 陽性反應。一年後的追蹤發現，在接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用 100 毫克進行維持治療的病人中，基線抗 dsDNA 抗體檢驗呈陰性反應之病人出現抗 dsDNA 抗體的頻率為 0.5%，在接受欣普尼 SIMPONI 誘導治療並使用安慰劑進行維持治療的病人中則為 0%[參見警語及注意事項(5.1.5)]。

注射部位反應

在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期對照試驗中，到第 16 週時，使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人有 6%出現注射部位反應，而使用對照藥物治療的病人則有 2%出現注射部位反應。大多數的注射部位反應都屬於輕度反應，最常見的表現為注射部位出現紅斑。

在對照性的第 2/3 期 UC 試驗中，到第 6 週時，有 3.4%使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人及 1.5%使用對照藥物治療的病人出現注射部位反應。大多數的注射部位反應都屬於輕度及中度的反應，最常見的表現為注射部位出現紅斑。

在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 2 期與第 3 期試驗，以及第 2/3 期 UC 試驗中，使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人並無任何發生過敏性反應的病例。

其它不良反應

在 5 項針對 RA、PsA 與 AS 病人所進行的第 3 期試驗的 16 週對照試驗期間，整合後之欣普尼 SIMPONI ± DMARDs 治療組中發生率至少為 1%的藥物不良反應且發生率高於安慰劑 ± DMARDs 組的藥物不良反應，如表 1 所示。

表 1. 在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期試驗中，到第 16 週時，有 $\geq 1\%$ 之病人通報且發生率高於安慰劑對照組的藥物不良反應^a

欣普尼 SIMPONI ± DMARDs	安慰劑 ± DMARDs
----------------------	--------------

治療病人數	1659	639
不良反應		
感染與寄生蟲侵染		
上呼吸道感染(鼻咽炎、咽 炎、喉炎、以及鼻炎)	16%	13%
病毒感染(如流行性感 冒與 皰疹)	5%	3%
支氣管炎	2%	1%
表皮黴菌感染	2%	1%
鼻竇炎	2%	1%
全身性疾患與投藥部位症狀		
注射部位反應(注射部位紅 斑、蕁麻疹、硬塊、疼痛、 瘀傷、搔癢、刺激感、感 覺異常)	6%	2%
檢驗		
丙胺酸轉胺酶升高	4%	3%
天冬胺酸轉胺酶升高	3%	2%
血管疾患		
高血壓	3%	2%
神經系統疾患		
暈眩	2%	1%
感覺異常	2%	1%
胃腸道疾患		
便秘	1%	<1%

^a 病人在試驗期間可能也同時使用了 MTX、sulfasalazine、hydroxychloroquine、低劑量皮質類固醇(prednisolone ≤10 毫克/天或相同效價的藥物)及(或)NSAIDs。

較不常見的臨床試驗藥物不良反應

在欣普尼 SIMPONI 臨床試驗期間之發生率<1%且未列於仿單警語和注意事項的藥物不良反應包括下列依系統器官類別列出的事件：

感染與寄生蟲侵染：敗血性休克、非典型分枝桿菌感染、腎盂腎炎、細菌性關節炎、感染性黏液囊炎

良性腫瘤、惡性腫瘤及未分類的腫瘤：白血病

皮膚與皮下組織疾患：乾癬(新發生或既有病情惡化、發生於手掌/足趾、帶有膿皰)、血管炎(皮膚性)

血管疾患：血管炎(全身性)

潰瘍性結腸炎臨床試驗中的其它臨床試驗藥物不良反應

在針對 UC 病人所進行的第 2/3 期試驗中，一共評估了 1233 位接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人，結果並未發現任何新的藥物不良反應，藥物不良反應的發生頻率也和 RA、PsA 及 AS 病人中所觀察到的安全性概況大致相當。

無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎臨床試驗中的其它臨床試驗藥物不良反應

在針對 nr-axSpA 病人所進行的第 3b 期試驗中，一共評估了 189 位接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人，其安全性資料與在 RA、PsA 及 AS 病人中所觀察到的安全性概況大致相當。

免疫生成性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品可能具有免疫生成性。生成抗體的檢測結果極為倚賴分析方法的敏感度與專一性。此外，在一種分析中所觀察到的抗體(包括中和性抗體)陽性率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、檢體的處理方式、採集檢體的時間、併用的藥物、以及既有的疾病。基於這些原因，將下述試驗中對 golimumab 產生抗體的發生率和其他試驗中產生抗體的發生率或對其他產品產生抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

EIA 檢測法的結果

在針對 RA、PsA 與 AS 所進行的第 3 期試驗中，到第 24 週時，利用酵素免疫分析法(EIA 檢測法)進行檢測，發現接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人有 57 位(4%)對 golimumab 產生抗體。在這 3 種適應症中所觀察到的發生比例大致相當。在接受欣普尼 SIMPONI 合併 MTX 治療的病人中，對 golimumab 產生抗體的病人比例要比接受欣普尼 SIMPONI 治療但未併用 MTX 的病人低(分別約為 2%與 7%)。

採用 EIA 檢測法進行檢測時，golimumab 的血中濃度會干擾 golimumab 抗體的檢測，導致呈現不確定的結果。在 UC 試驗中，分別有 34 位(3%)、341 位(28%)及 823 位(69%)接受欣普尼 SIMPONI 治療的受試者在 golimumab 抗體的檢測中呈現陽性、陰性及不確定的反應。而合併使用免疫調節劑(AZA、6-MP 或 MTX)治療的病人對 golimumab 產生抗體的比例要低於接受欣普尼 SIMPONI 治療但未使用免疫調節劑的病人(分別為 2%與 4%)。

在第 2 期與第 3 期試驗對 golimumab 產生陽性抗體反應的病人中，大部份都是在利用細胞功能分析方法(cell-based functional assay)所進行的檢驗中檢出中和性的 golimumab 抗體。

在 nr-axSpA 試驗中，到第 52 週時，使用 EIA 方法測得接受 golimumab 治療的病人有 7% (14/193)對 golimumab 產生抗體。

藥物耐受性 EIA 檢測法的結果

後來又發展出一種可檢測 golimumab 抗體的藥物耐受性酵素免疫分析法(藥物耐受性 EIA 檢測法)，並已經過確效，此分析法排除了上述的「不確定」項目。此分析法的敏感性要比原來的 EIA 檢測法高出約 16 倍，且較不會受到血清中之 golimumab 的干擾。

根據藥物耐受性 EIA 檢測法的結果，在第 3 期 RA、PsA 及 AS 試驗中共有 246 位(23%)使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人，其中分別有 59 位(16%)、106 位(28%)及 81 位(24%)病人檢出 golimumab 抗體。在 RA 病人(7% vs. 35%)、PsA 病人(18% vs. 38%)與 AS 病人(6% vs. 29%)中，合併使用 MTX 治療之病人對 golimumab 產生抗體的病人比例要比接受欣普尼 SIMPONI 治療但未併用 MTX 的病人低。曾觀察到藥物濃度有隨抗體效價升高而降低的趨勢。在 RA (ACR 20：75% vs. 75%)、PsA (ACR 20：72% vs. 66%)與 AS 病人(ASAS 20：57% vs. 65%)中，雖然抗藥物抗體(ADA)陽性病人的臨床療效和 ADA 陰性病人相比較並未出現整體性的降低現象，但效價較高的抗體還是可能導致療效降低。

在 UC 試驗中，到第 54 週時，有 254 位(21%)使用欣普尼 SIMPONI 治療的病人為 golimumab 抗體陽性，其餘 941 位(79%)病人則為陰性。在 UC 試驗中，合併使用免疫調節劑(AZA、6-MP 或 MTX)治療之病人對 golimumab 產生抗體的病人比例要比接受欣普尼 SIMPONI 治療但未併用免疫調節劑的病人低(分別為 12% vs. 26%)。藥物濃度有隨抗體效價升高而降低的趨勢。雖然出現 golimumab 抗體並不會阻礙臨床療效反應，但在 UC 試驗中，ADA 陽性病人的療效有較 ADA 陰性病人降低的趨勢(臨床療效反應分別為 38% vs. 53%)。

8.3 上市後經驗

在golimumab獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是由不確定人數的人口主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用欣普尼 SIMPONI的因果關係。

免疫系統疾患：嚴重全身性過敏反應(包括過敏性反應)[參見警語及注意事項(5.1.11)]、肉狀瘤病

惡性、良性及未分類的腫瘤：黑色素瘤、Merkel細胞癌 [參見警語及注意事項(5.1.2)]

呼吸、胸腔及縱膈疾患：間質性肺病

皮膚及皮下組織疾患：皮膚剝落、苔癬樣反應、疹、大皰性皮膚反應

9. 過量

在一項臨床研究中，有 5 位病人依計畫書的指示接受單次靜脈輸注 10 毫克/公斤欣普尼 SIMPONI 的治療，結果並未發生嚴重的不良反應或其它重大反應。體重最重的病人有 100 公斤重，因此他便接受了單次靜脈輸注 1000 毫克欣普尼 SIMPONI 的治療。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Golimumab 是一種人類單株抗體，可同時與水溶性及跨膜性的生物活性型式人類 TNF α 相結合。這種交互作用可阻止 TNF α 與其接受體結合，從而抑制 TNF α (一種細胞激素蛋白質)的生物活性。並無任何證據顯示 golimumab 抗體會與其它的 TNF 超家族配體相結合；尤其是 golimumab 抗體並不會與人類淋巴毒素結合或將其中和。當補體或作用細胞存在時，golimumab 並不會破壞表現跨膜性 TNF 的人類單核球。

血液、滑膜與關節中的 TNF α 濃度上升和多種慢性發炎疾病的病理生理學有關，如類風濕性關節炎、乾癬性關節炎和僵直性脊椎炎。這些疾病都有關節發炎的特徵，而 TNF α 便是關節發炎的重要介質之一。目前並不確知 golimumab 藉以治療潰瘍性結腸炎的確切機制。數項生物分析都顯示，golimumab 在體外試驗中可調節 TNF 所媒介的生物作用，包括釋出會引發白血球浸潤之黏附蛋白(E-selectin、ICAM-1 與 VCAM-1)的作用，以及分泌促發炎細胞激素(IL-6、IL-8、G-CSF 與 GM-CSF)的作用。

10.2 藥效藥理特性

在臨床研究中，對 RA、PsA 及 AS 病人投予欣普尼 SIMPONI 之後，C 反應蛋白(CRP)、白血球間素(IL-6)、基質金屬蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase 3 (MMP-3))、細胞間黏附分子 (intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1))與血管內皮生長因子(VEGF)都有減少的現象。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未進行過長期的 golimumab 動物研究，因此無法評估其致癌性。目前也未進行過探討 golimumab 致突變性的研究。在一項利用一種類似抗小鼠 TNF α 抗體(每週一次靜脈注射最高 40 毫克/公斤的劑量)所進行的小鼠生育力研究中，並未發現任何生育力損害。

11. 藥物動力學特性

吸收

對健康受試者與活動性 RA 病人皮下注射(SC)投予欣普尼 SIMPONI 之後，達到最高血中濃度的中位時間(T_{max})為 2 到 6 天。對健康受試者皮下注射 50 毫克欣普尼 SIMPONI 之後所達到的平均最高血中濃度(C_{max}) $\pm$ 標準偏差為 3.2 $\pm$ 1.4 微克/毫升。

透過交叉試驗比較靜脈注射或皮下注射欣普尼 SIMPONI 後之平均 AUC_{inf} 的結果顯示，皮下

注射欣普尼 SIMPONI 的絕對生體可用率約為 53%。

分佈

對活動性 RA 病人單次靜脈注射(IV)投予 0.1 至 10.0 毫克/公斤的劑量之後，平均分佈體積為 58 至 126 毫升/公斤。由欣普尼 SIMPONI 的分佈體積可知，欣普尼 SIMPONI 主要都是分佈於循環系統，血管外的分佈極為有限。

代謝

目前並不確知 golimumab 的代謝途徑。

排除

對活動性 RA 病人單次 IV 投予 0.1 至 10.0 毫克/公斤的劑量之後，欣普尼 SIMPONI 的平均全身廓清率約為 4.9 至 6.7 毫升/日/公斤。在健康受試者與 RA、PsA 或 AS 病人中的中位終端半衰期約為 2 週。

群體藥物動力學分析的結果顯示，併用 NSAIDs、口服皮質類固醇或 sulfasalazine 並不會影響欣普尼 SIMPONI 的擬似清除率。

在產生抗 golimumab 抗體的病人中，欣普尼 SIMPONI 的穩定狀態血中谷值濃度通常較低。

劑量線性關係

對活動性 RA 病人單次靜脈注射(IV)投藥之後，在 0.1 至 10.0 毫克/公斤的劑量範圍內，欣普尼 SIMPONI 的藥物動力學(PK)表現會與劑量成比例。對健康受試者單次皮下注射(SC)投藥之後，在 50 至 400 毫克的劑量範圍內亦可觀察到與劑量成比例的藥物動力學表現。

單次投藥相對於多次投藥

對 RA、PsA 或 AS 病人每 4 週一次以皮下注射的方式投予 50 毫克的欣普尼 SIMPONI 時，血中濃度可於第 12 週前達到穩定狀態。在併用 methotrexate 的情況下，每 4 週皮下注射一次 50 毫克欣普尼 SIMPONI 所達到的平均穩定狀態谷值血中濃度，於活動性 RA 病人為 0.4-0.6 微克/毫升，活動性 PsA 病人為 0.5 微克/毫升，以及活動性 AS 病人為 0.8 微克/毫升。在使用欣普尼 SIMPONI 50 毫克合併 MTX 治療的 RA、PsA 與 AS 病人中，golimumab 的平均穩定狀態谷值濃度分別要比使用欣普尼 SIMPONI 50 毫克治療但未併用 MTX 的病人高出約 52%、36%與 21%。併用 MTX 也會使出現抗 golimumab 抗體的發生率從 7%下降至 2% [參見副作用/不良反應(8.2)]。用於治療 RA 時，欣普尼 SIMPONI 應與 MTX 併用。在 PsA 與 AS 的試驗中，併用 MTX 與否似乎並不會影響臨床療效與安全性的相關參數[參見交互作用(7.1)與臨床試驗資料(12.1)]。

對潰瘍性結腸炎(UC)病人分別於第 0 週與第 2 週皮下注射 200 毫克及 100 毫克(誘導劑量)的欣普尼 SIMPONI，再每 4 週皮下注射一次 100 毫克的維持劑量之後，血中 golimumab 濃度可於投予第一劑維持劑量後第 8 週達到穩定狀態。在維持治療期間，每 4 週皮下注射一次 100 毫克欣普尼 SIMPONI 所達到的平均穩定狀態谷值血中濃度約為 1.8 ± 1.1 微克/毫升。

體重對藥物動力學的影響

群體藥物動力學分析的結果顯示，欣普尼 SIMPONI 的擬似清除率會隨體重增加而升高的趨勢。在 UC 病人中，使用建議維持劑量欣普尼 SIMPONI 100 毫克治療並不會使各個不同體重子群的臨床療效出現有意義的差異。在 PsA 與 AS 族群中，各個四分位體重子群之間在臨床療效方面並無任何有意義的差異。在針對曾經使用 MTX 但未曾使用 TNF 阻斷劑之病人所進行的 RA 試驗(試驗 RA-2)中則確實有臨床療效隨體重增加而降低的現象，但這種影響在欣普尼 SIMPONI 的 2 種試驗劑量(50 毫克與 100 毫克)中都會出現。並不須依據病人的體重調整欣普尼 SIMPONI 的劑量。

特殊族群

群體藥物動力學分析的結果顯示，在 RA、PsA 以及 UC 的試驗中，依體重調整之後，男性與

女性病人之間並無任何藥物動力學方面的差異。在 AS 試驗中，依體重調整之後，女性病人的擬似清除率要比男性病人高出 13%。依性別所進行的子群分析顯示，在建議的臨床劑量下，男性和女性病人都可達到具臨床意義的療效反應。並不須依性別調整劑量。

群體藥物動力學的分析顯示，欣普尼 SIMPONI 在成年病人中的藥物動力學參數並不會受到年齡的影響。在 ≥ 65 歲的病人中，欣普尼 SIMPONI 的擬似清除率和 <65 歲的病人大致相當。在高加索人與亞洲人之間並未發現任何與種族相關的藥物動力學差異。其他種族則因病人數太少而無法評估藥物動力學差異。

目前尚未正式進行過探討腎功能或肝功能受損對 golimumab 之藥物動力學影響的研究。

11.1 藥效學作用(CRP) (依據日本 JPN01 試驗結果顯示)

JPN-01 研究是一項針對東亞族群(日本)類風濕性關節炎病人投予單劑研究藥物的開放性、非對照性、單劑量、聯合多中心劑量增加研究。受試者自給藥的前一天開始接受觀察至給藥後第 7 天，並於出院後以門診模式進行特定的試驗和檢查，直到投予研究藥物後 16 週。本研究一共評估了 29 位類風濕關節炎病人之血中 CRP 濃度，其中包含 9 名 0.6 毫克/公斤組、11 名 1.0 毫克/公斤組以及 9 名 3.0 毫克/公斤組。

和使用研究藥物治療前相比較，在使用研究藥物治療一週之後，各組受試者的 CRP 中位數即有明顯降低的現象。然後，CRP 中位數會隨時間而升高，並分別於治療 4 或 12 週後上升至接近治療前的程度。各治療組中之 CRP 的敘述性統計數值依不同的檢測時間列於表 11.1-1 及圖 1-1。

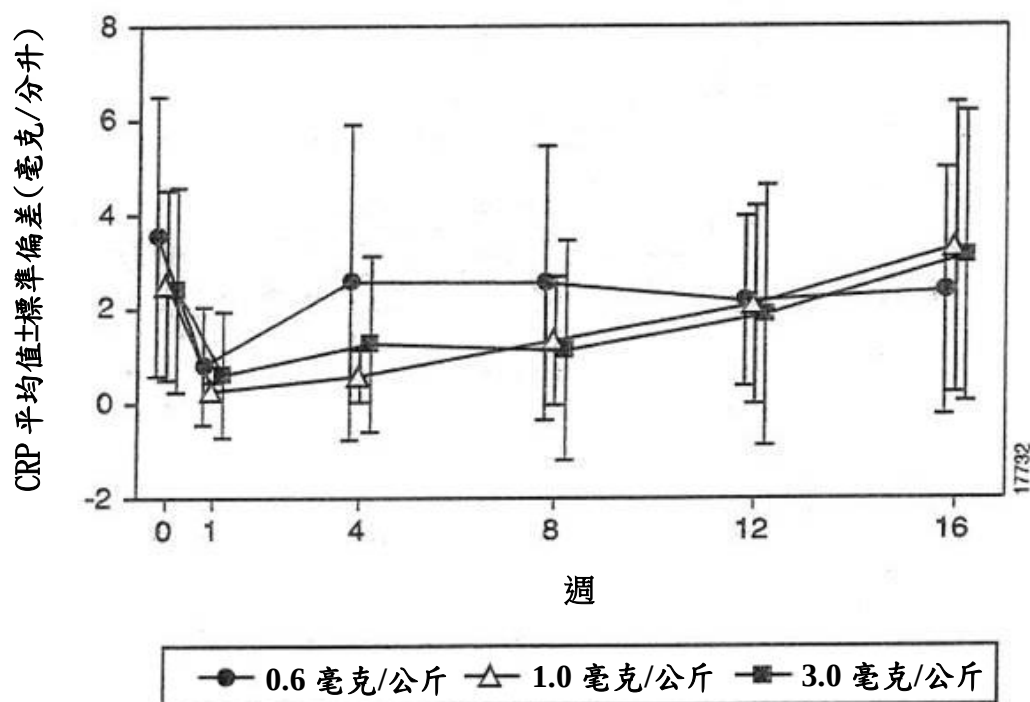


圖 1-1 JPN01 研究受試者以單劑 golimumab 0.6 毫克/公斤、1.0 毫克/公斤或 3.0 毫克/公斤治療後，16 週期間的 CRP 濃度(毫克/分升)

表 11.1-1 CRP 的敘述性統計數值(PPS) (mg/dL)

	0.6 毫克/公斤	1.0 毫克/公斤	3.0 毫克/公斤	總計
納入分析的受試者	9	11	9	29
使用研究藥物治療前				
樣本數	9	11	9	29
平均值(標準偏差)	3.55 (2.96)	2.52 (2.01)	2.42 (2.17)	2.81 (2.33)
中位數	2.81	1.52	1.74	1.75
最小值；最大值	1.1；10.8	0.8；6.8	0.4；7.5	0.4；10.8
使用研究藥物治療 1 週後				
樣本數	9	11	9	29
平均值(標準偏差)	0.80 (1.25)	0.28 (0.18)	0.62 (1.34)	0.55 (1.01)
中位數	0.28	0.24	0.13	0.24
最小值；最大值	0.1；3.9	0.1；0.7	0.1；4.2	0.1；4.2
使用研究藥物治療 4 週後				
樣本數	9	11	9	29
平均值(標準偏差)	2.58 (3.34)	0.59 (0.55)	1.27 (1.86)	1.42 (2.24)
中位數	1.44	0.36	0.48	0.55
最小值；最大值	0.0；10.5	0.1；1.9	0.0；4.8	0.0；10.5

使用研究藥物治療 8 週
後

樣本數	9	11	9	29
平均值(標準偏差)	2.56 (2.90)	1.34 (1.36)	1.13 (2.33)	1.65 (2.24)
中位數	1.93	0.91	0.13	0.76
最小值；最大值	0.1；9.0	0.1；4.8	0.0；7.3	0.0；9.0

使用研究藥物治療 12 週
後

樣本數	9	10	9	28
平均值(標準偏差)	2.18 (1.80)	2.10 (2.10)	1.88 (2.75)	2.06 (2.17)
中位數	1.68	1.16	1.10	1.48
最小值；最大值	0.3；5.5	0.2；6.6	0.0；8.6	0.0；8.6

使用研究藥物治療 16 週
後

樣本數	9	11	9	29
平均值(標準偏差)	2.38 (2.61)	3.31 (3.07)	3.12 (3.07)	2.96 (2.86)
中位數	1.77	2.55	3.10	2.15
最小值；最大值	0.1；8.8	0.2；9.5	0.1；9.5	0.1；9.5

12. 臨床試驗資料

12.1 類風濕性關節炎

有 3 項多中心、隨機、雙盲的對照性試驗(試驗 RA-1、RA-2 與 RA-3)曾評估過欣普尼 SIMPONI 的療效與安全性，這些試驗共涵蓋 1542 位 ≥ 18 歲且在投予試驗藥物之前已罹患中至重度活動性 RA (根據美國風濕病協會(ACR)的標準)至少 3 個月的病人。病人必須要有至少 4 個腫脹關節和 4 個觸痛關節。以每 4 週皮下注射一次 50 毫克或 100 毫克之劑量的方式投予欣普尼 SIMPONI。持續收集並分析雙盲對照療效相關數據到第 24 週。病人在試驗期間允許併用劑量穩定的低劑量皮質類固醇(相當於每天 ≤ 10 毫克的 prednisone)及(或) NSAIDs，也可以使用口服用的 MTX。

試驗 RA-1 一共評估了 445 位先前曾經(在投予試驗藥物之前至少 8 至 12 週)使用一劑(含)以上之生物性 TNF 阻斷劑治療且未發生嚴重不良反應的病人。這些病人可能是因為各種不同的原因而停止使用生物性 TNF 阻斷劑。病人經隨機分組後分別接受安慰劑(N=150)、欣普尼 SIMPONI 50 毫克(N=147)或欣普尼 SIMPONI 100 毫克(N=148)的治療。在試驗期間，病人允許繼續併用劑量穩定的 MTX、sulfasalazine (SSZ)及(或) hydroxychloroquine (HCQ)。禁止使用其它的 DMARDs (包括細胞毒性劑)或其它的生物製劑。

試驗 RA-2 一共評估了 444 位雖已使用劑量穩定(至少 15 毫克/週)之 MTX 治療但仍患有活動性 RA 且先前未曾使用生物性 TNF 阻斷劑治療的病人。病人經隨機分組後分別接受背景劑量之 MTX (N=133)、欣普尼 SIMPONI 50 毫克+背景劑量之 MTX (N=89)、欣普尼 SIMPONI 100 毫克+背景劑量之 MTX (N=89)、或欣普尼 SIMPONI 100 毫克單一療法(N=133)的治療。禁止使用其它的 DMARDs (包括 SSZ、HCQ、細胞毒性劑)或其它的生物製劑。

試驗 RA-3 一共評估了 637 位先前未曾使用過 MTX 也未曾使用生物性 TNF 阻斷劑治療的活動性 RA 病人。病人經隨機分組後，分別接受 MTX (N=160)、欣普尼 SIMPONI 50 毫克+ MTX (N=159)、欣普尼 SIMPONI 100 毫克+ MTX (N=159)、或欣普尼 SIMPONI 100 毫克單一療法(N=159)的治療。接受 MTX 治療的病人是從第 0 週開始投予 10 毫克/週的 MTX，並於第 8 週之前提高至 20 毫克/週。禁止使用其它的 DMARDs (包括 SSZ、HCQ、細胞毒性劑)或其它的

生物製劑。

試驗 RA-1 與試驗 RA-2 的主要評估指標為在第 14 週時達到 ACR 20 療效反應的病人比例，而試驗 RA-3 的主要評估指標則為在第 24 週時達到 ACR 50 療效反應的病人比例。

在試驗 RA-1、RA-2 與 RA-3 中，病人罹患 RA 的中位期間分別為 9.4、5.7 與 1.2 年；且過去分別有 99%、75%與 54%的病人曾使用過至少一種 DMARD。在這三項 RA 試驗之整合性結果中，分別約有 77%與 57%的病人同時接受 NSAIDs 與低劑量皮質類固醇的治療。

臨床療效反應

在這 3 項 RA 試驗中，合併使用欣普尼 SIMPONI 與 MTX 治療的病人在第 14 週(試驗 RA-1 與 RA-2)與第 24 週(試驗 RA-1、RA-2 與 RA-3)達到 ACR 療效反應的病人比例都要高於單獨使用 MTX 治療的病人。並無任何明確的證據顯示劑量較高之欣普尼 SIMPONI 治療組(100 毫克)中的 ACR 療效反應會比劑量較低的欣普尼 SIMPONI 治療組(50 毫克)更為改善。在試驗 RA-2 與 RA-3 中，欣普尼 SIMPONI 單一療法組與 MTX 單一療法組在 ACR 療效反應方面並無統計上的差異。表 2 所示即為試驗 RA-1、RA-2 與 RA-3 之欣普尼 SIMPONI 50 毫克組與對照組中達到 ACR 療效反應的病人比例。在試驗 RA-1 中接受欣普尼 SIMPONI 合併 MTX 治療的病人中，欣普尼 SIMPONI 50 毫克+MTX 治療組(N=101)在第 14 週時達到 ACR 20、50 與 70 療效反應的病人比例分別為 40%、18%與 12%，而安慰劑+MTX 治療組(N=103)則分別為 17%、6%與 2%。表 3 所示為試驗 RA-2 中之欣普尼 SIMPONI 50 毫克+MTX 治療組與 MTX 治療組在各項 ACR 療效反應評估標準中的改善百分率。試驗 RA-2 中各次回診時達到 ACR 20 療效反應的病人比例如圖 1 所示。在開始投予欣普尼 SIMPONI 後的第一次評估中(第 4 週)，欣普尼 SIMPONI 50 毫克+MTX 治療組有 38%的病人達到 ACR 20 療效反應。

表 2. 試驗 RA-1、RA-2 與 RA-3 中達到 ACR 療效反應的病人比例^a

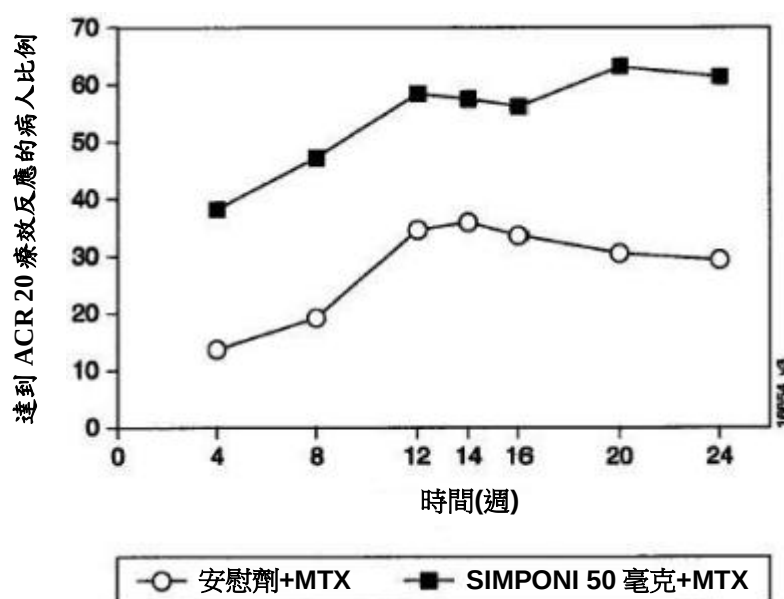
	試驗 RA-1 先前曾使用一劑(含)以上之 TNF 阻斷劑治療的活動性 RA 病人		試驗 RA-2 雖已使用 MTX 但仍患有活動性 RA 的病人		試驗 RA-3 未曾使用過 MTX 的活動性 RA 病人	
	安慰劑 ± DMARDs ^b	欣普尼 SIMPONI 50 毫克 ± DMARDs ^b	背景劑量 MTX	欣普尼 SIMPONI 50 毫克+ 背景劑量 MTX	MTX	欣普尼 SIMPONI 50 毫克 + MTX
N ^c	150	147	133	89	160	159
ACR 20						
第 14 週	18%	35%	33%	55%	NA ^e	NA ^e
第 24 週	16%	31%	28%	60%	49%	62%
ACR 50						
第 14 週	7%	15%	10%	35%	NA ^e	NA ^e
第 24 週	4%	16%	14%	37%	29%	40%
ACR 70						
第 14 週	2%	10%	4%	13%	NA ^e	NA ^e
第 24 週	2%	9%	5%	20%	16%	24% ^d
a 在 3 項 RA 試驗期間，分別約有 78%與 58%的病人同時接受低劑量皮質類固醇(相當於每天≤10 毫克的 prednisone)與 NSAIDs 的治療。 b 試驗 RA-1 中所使用的 DMARDs 包括 MTX、HCQ 及(或) SSZ (分別約有 68%、8%與 5%的病人使用)。 c N 表示接受隨機分組的病人。 d 與 MTX 單一療法相比較並無明顯差異。 e 不適用，因為試驗 RA-3 並未收集第 14 週的資料。						

表 3. 試驗 RA-2 – 第 14 週時，在個別 ACR 評估項目中和基礎值相比較的改善百分率中位數^a

	背景劑量 MTX	欣普尼 SIMPONI 50 毫克+ 背景劑量 MTX
N ^b	133	89
腫脹關節數(0-66)		
基礎值	12	13
第 14 週	38%	62%
觸痛關節數(0-68)		
基礎值	21	26
第 14 週	30%	60%
病人疼痛評估(0-10)		
基礎值	5.7	6.1
第 14 週	18%	55%
疾病活動性病人整體評估(0-10)		
基礎值	5.3	6.0

第 14 週	15%	45%
疾病活動性醫師整體評估(0-10)		
基礎值	5.7	6.1
第 14 週	35%	55%
HAQ 分數(0-3)		
基礎值	1.25	1.38
第 14 週	10%	29%
CRP (mg/dL)		
基礎值	0.8	1.0
第 14 週	2%	44%
註：基礎值為中位數。 a 在試驗 RA-2 中，分別約有 70%與 85%的病人在試驗期間同時接受低劑量皮質類固醇(相當於每天≤10 毫克的 prednisone)及(或) NSAIDs 的治療。 b N 表示接受隨機分組的病人；各項終點評估指標中的實際可評估病人數可能不同。		

圖 1. 試驗 RA-2 – 各次回診時達到 ACR 20 療效反應的病人比例：
接受隨機分組的病人*



*相同病人不一定在每一個時間點都會產生療效反應。

RA 病人的身體機能療效反應

在試驗 RA-1 與 RA-2 中，就基礎期至第 24 週的平均健康評估問卷失能指數(HAQ-DI)分數的變化而言，欣普尼 SIMPONI 50 毫克治療組中的改善幅度都要大於對照組：分別為 0.23 與 0.03 (RA-1)，0.47 與 0.13 (RA-2)。同樣在試驗 RA-1 與 RA-2 中，欣普尼 SIMPONI 50 毫克治療組在第 24 週時達到 HAQ 療效反應(和基礎值相比較的變化>0.22)的病人比例也都要高於對照組：分別為 43%與 27%，65%與 35%。

12.2 乾癬性關節炎

有一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗曾針對 405 位已使用 NSAID 或 DMARD 治療但仍患有中至重度活動性乾癬性關節炎(腫脹關節≥3 個且觸痛關節≥3 個)的成人病人評估欣普

尼 SIMPONI 的安全性與療效(試驗 PsA)。這項試驗中的病人都經診斷確定罹患乾癬性關節炎至少 6 個月以上，並且都有符合標準的直徑至少為 2 公分的乾癬皮膚病灶。病人若先前曾使用生物性 TNF 阻斷劑治療，即不得參與試驗。病人經隨機分組後分別接受每 4 週皮下注射一次安慰劑(N=113)、欣普尼 SIMPONI 50 毫克(N=146)或欣普尼 SIMPONI 100 毫克(N=146)的治療。病人在試驗期間允許併用劑量穩定的 MTX (≤ 25 毫克/週)、低劑量皮質類固醇(相當於每天 ≤ 10 毫克的 prednisone)及(或) NSAIDs。試驗期間禁止使用其它的 DMARDs (包括 SSZ、HCQ、細胞毒性劑)或其它的生物製劑。主要的終點評估指標為第 14 週時達到 ACR 20 療效反應的病人比例。安慰劑對照之療效相關數據可持續收集並分析至第 24 週。

這項試驗收錄了各種亞型的乾癬性關節炎病人，包括無類風濕結節之多關節性關節炎(43%)、不對稱性周邊關節炎(30%)、遠端指骨間(DIP)關節炎(15%)、併有周邊關節炎之脊椎炎(11%)、以及破壞性關節炎(1%)。病人罹患乾癬性關節炎疾病的中位期間為 5.1 年，有 78%的病人過去曾接受至少一種 DMARD 的治療，且約有 48%的病人接受 MTX 治療，以及 16%接受低劑量口服類固醇的治療。

乾癬性關節炎病人的臨床療效反應

在試驗 PsA 中，從第 14 週時達到 ACR 20 療效反應的病人比例(參見表 4)可以得證，和安慰劑 $\pm$ MTX 相比較，欣普尼 SIMPONI 50 毫克 $\pm$ MTX 可使徵兆與症狀獲得明顯的改善。並無任何明確的證據顯示劑量較高之欣普尼 SIMPONI 治療組(100 毫克)中的 ACR 療效反應會比劑量較低的欣普尼 SIMPONI 治療組(50 毫克)更為改善。就欣普尼 SIMPONI 治療組而言，在併用與不併用 MTX 之病人中所觀察到的 ACR 療效反應大致相同。在不同亞型的乾癬性關節炎病人中所觀察到的第 14 週 ACR 20 療效反應大致相同。不過，由於破壞性關節炎病人的人數太少，因此無法進行有意義的評估。在乾癬性關節炎試驗中，使用欣普尼 SIMPONI 50 毫克治療在各個 ACR 評估項目中所達到的改善幅度也都明顯大於安慰劑(參見表 5)。使用欣普尼 SIMPONI 治療可改善乾癬性關節炎病人的接骨點發炎現象與皮膚表現。不過，欣普尼 SIMPONI 用於治療斑塊型乾癬病人的安全性與療效目前尚未獲得確立。

試驗 PsA 中各次回診時達到 ACR 20 療效反應的病人百分比如圖 2 所示。在開始投予欣普尼 SIMPONI 後的第一次評估中(第 4 週)，欣普尼 SIMPONI 50 毫克+MTX 治療組有 31%的病人達到 ACR 20 療效反應。

表 4. 試驗 PsA- 達到 ACR 療效反應的病人比例

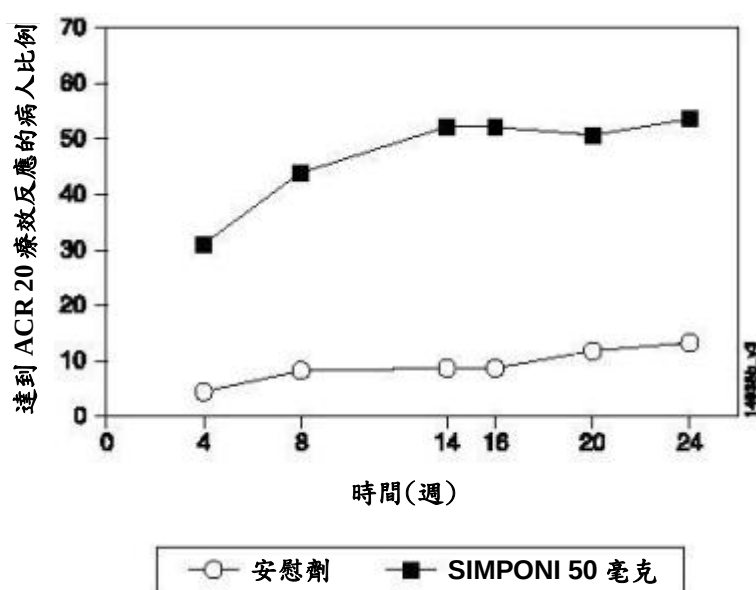
	安慰劑 $\pm$ MTX ^a	欣普尼 SIMPONI 50 毫克 $\pm$ MTX ^a
N ^b	113	146
ACR 20		
第 14 週	9%	51%
第 24 週	12%	52%
ACR 50		
第 14 週	2%	30%
第 24 週	4%	32%
ACR 70		
第 14 週	1%	12%
第 24 週	1%	19%
a 在試驗 PsA 中，分別約有 48%、16%與 72%的病人接受劑量穩定之 MTX(≤ 25 毫克/日)、低劑量皮質類固醇(相當於每天 ≤ 10		

毫克的 prednisone)與 NSAIDs 的治療。
b N 表示接受隨機分組的病人。
粗體字表示主要終點評估指標

表 5. 試驗 PsA- 第 14 週時的 ACR 評估項目改善百分率

	安慰劑 ± MTX ^a	欣普尼 SIMPONI 50 毫克 ± MTX ^a
N ^b	113	146
腫脹關節數(0-66)		
基礎值	10.0	11.0
第 14 週	8%	60%
觸痛關節數(0-68)		
基礎值	18.0	19.0
第 14 週	0%	54%
病人疼痛評估(0-10)		
基礎值	5.4	5.8
第 14 週	-1%	48%
疾病活動性 病人整體評估(0-10)		
基礎值	5.2	5.2
第 14 週	2%	49%
疾病活動性 醫師整體評估(0-10)		
基礎值	5.2	5.4
第 14 週	7%	59%
HAQ 分數(0-10)		
基礎值	1.0	1.0
第 14 週	0%	28%
CRP (mg/dL)(0-10)		
基礎值	0.6	0.6
第 14 週	0%	40%
註：基礎值為中位數 a 在試驗 PsA 中，分別約有 48%、16%與 78%的病人接受劑量穩定之 MTX (≤25 毫克/日)、低劑量皮質類固醇(相當於每天≤10 毫克的 prednisone)與 NSAIDs 的治療。 b N 表示接受隨機分組的病人；各項終點評估指標中的實際可評估病人數可能會隨時間點而異。		

圖 2. 試驗 PsA – 各次回診時達到 ACR 20 療效反應的病人比例：
接受隨機分組的病人*



*相同病人不一定在每一個時間點都會產生療效反應。

乾癬性關節炎病人的身體機能療效反應

在乾癬性關節炎試驗中，就基礎期至第 24 週的平均健康評估問卷失能指數(HAQ-DI)分數的變化而言，欣普尼 SIMPONI 50 毫克所呈現的改善效果要優於安慰劑(分別為 0.33 與-0.01)。此外，欣普尼 SIMPONI 50 毫克治療組在第 24 週時達到 HAQ 療效反應(和基礎值相比較的變化 ≥ 0.3)的病人比例也要高於安慰劑組：分別為 43%與 22%。

12.3 僵直性脊椎炎

有一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗曾針對 356 位罹患活動性僵直性脊椎炎(依據修訂後的紐約診斷標準)至少 3 個月的成年病人評估欣普尼 SIMPONI 的安全性與療效(試驗 AS)。這些病人都有活動性疾病[定義為 Bath 僵直性脊椎炎疾病活動性指數(BASDAI) ≥ 4 且整體背痛視覺類比量表(VAS)評分 ≥ 4 ，兩者皆為 0 至 10 公分的量表]的症狀，即使他們可能正在使用或曾經使用 NSAIDs 治療。如果病人先前曾經使用生物性 TNF 阻斷劑治療，或脊椎已經完全僵直，則會被排除於試驗之外。病人經隨機分組後分別接受每 4 週皮下注射一次安慰劑(N=78)、欣普尼 SIMPONI 50 毫克(N=138)或欣普尼 SIMPONI 100 毫克(N=140)的治療。病人在試驗期間允許併用劑量穩定的 MTX、sulfasalazine (SSZ)、hydroxychloroquine (HCQ)、低劑量皮質類固醇(相當於每天 <10 毫克的 prednisone)及(或) NSAIDs。禁止使用其它的 DMARDs (包括細胞毒性劑)或其它的生物製劑。

主要的評估指標為第 14 週時達到僵直性脊椎炎評估(ASAS) 20 療效反應的病人比例。此試驗持續收集並分析安慰劑對照療效相關數據到第 24 週。

在試驗 AS 中，病人罹患 AS 的中位期間為 5.6 年，出現發炎性背痛症狀的中位期間為 12 年，有 83%屬於 B27 型人類白血球抗原(HLA-B27)陽性，有 24%曾接受關節手術或處置，並有 55%過去曾接受至少一種 DMARD 的治療。在試驗期間，併用 DMARDs 及(或) NSAIDs 的情形如下：MTX (20%)、SSZ (26%)、HCQ (1%)、低劑量口服類固醇(16%)、以及 NSAIDs (90%)。

AS 病人的臨床療效反應

在試驗 AS 中，從第 14 週時達到 ASAS 20 療效反應的病人比例(參見表 6)可以得證，和安慰劑 $\pm$ DMARDs 相比較，使用欣普尼 SIMPONI 50 毫克 $\pm$ DMARDs 治療可使徵兆與症狀獲得明

顯的改善。並無任何明確的證據顯示劑量較高之欣普尼 SIMPONI 治療組(100 毫克)中的 ASAS 療效反應會比劑量較低的欣普尼 SIMPONI 治療組(50 毫克)更為改善。表 7 所示為於研究 AS 中之欣普尼 SIMPONI 50 毫克±DMARDs 治療組與安慰劑±DMARDs 治療組在各項 ASAS 療效反應評估標準中的改善百分率。

研究 AS 中各次回診時達到 ASAS 20 療效反應的病人比例如圖 3 所示。在開始投予欣普尼 SIMPONI 後的第一次的評估中(第 4 週)，欣普尼 SIMPONI 50 毫克+MTX 治療組有 48%的病人達到 ASAS 20 療效反應。

表 6. 試驗 AS – 第 14 週與第 24 週時達到 ASAS 療效反應的病人比例

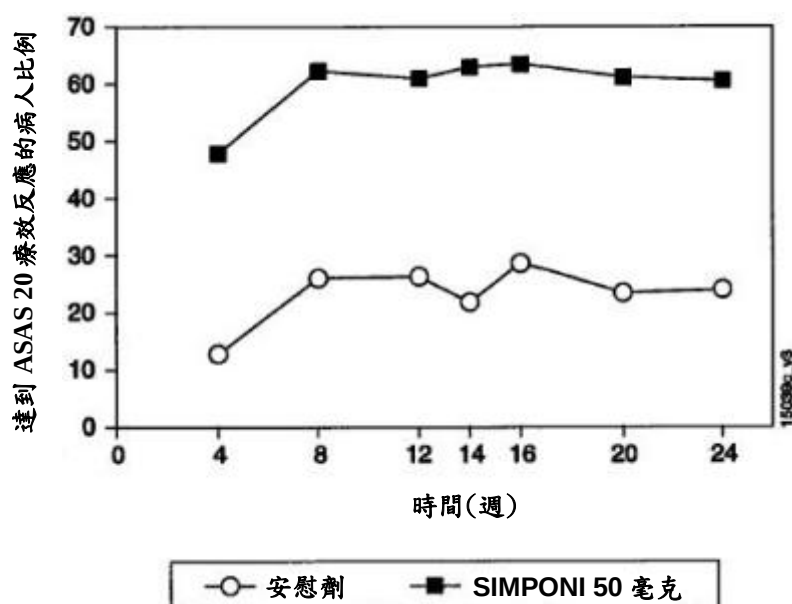
	安慰劑 ± DMARDs ^a	欣普尼 SIMPONI 50 毫克 ± DMARDs ^a
N ^b	78	138
達到療效反應者，病人比例(%)		
ASAS 20		
第 14 週	22%	59%
第 24 週	23%	56%
ASAS 40		
第 14 週	15%	45%
第 24 週	15%	44%
a 在試驗期間，併用劑量穩定之 DMARDs 的情形如下：MTX (21%)、SSZ (25%)與 HCQ(1%)。在試驗期間，分別約有 16%與 89%的病人接受劑量穩定之低劑量口服類固醇與 NSAIDs 的治療。		
b N 表示接受隨機分組的病人。		
粗體字表示主要評估指標		

表 7. 試驗 AS – 第 14 週時的 ASAS 評估項目改善百分率中位數

	安慰劑 ± DMARDs ^a	欣普尼 SIMPONI 50 毫克 ± DMARDs ^a
N ^b	78	138
ASAS 項目		
病人整體評估(0-10)		
基礎值	7.2	7.0
第 14 週	13%	47%
整體背痛(1-10)		
基礎值	7.6	7.5
第 14 週	9%	50%
BASFI (0-10)^c		
基礎值	4.9	5.0
第 14 週	-3%	37%
發炎評估(1-10)		
基礎值	7.1	7.1
第 14 週	6%	59%
a 在試驗期間，併用劑量穩定之 DMARDs 的情形如下：MTX (21%)、SSZ (25%)與 HCQ (1%)。在試驗期間，分別約有 16%與 89%的病人接受劑量穩定之低劑量口服類固醇與 NSAIDs 的治療。		
b N 表示接受隨機分組的病人。		

- c BASFI 為 Bath 僵直性脊椎炎功能指數。
d 發炎評估為病人在 Bath 僵直性脊椎炎疾病活動性指數(BASDAI)量表中進行 2 次僵硬現象自我評估之結果的平均值。

圖 3. 試驗 AS – 各次回診時達到 ASAS 20 療效反應的 AS 病人比例：
接受隨機分組的病人*



*相同病人不一定在每一個時間點都會產生療效反應。

12.4 潰瘍性結腸炎

有兩項隨機、雙盲、安慰劑對照性臨床試驗針對成人潰瘍性結腸炎病人評估欣普尼 SIMPONI 的療效。

誘導試驗(PURSUIT-Induction 或稱 UC-1)是一項針對對傳統療法無適當反應、或無法耐受傳統療法、或皮質類固醇依賴性的中至重度活動性潰瘍性結腸炎(Mayo 評分 6 至 12 分；內視鏡子量表評分(subscore)³ 2 分)病人進行療效評估。

在試驗的確認劑量階段，761 位病人被隨機分派至第 0 週皮下注射 400 毫克欣普尼 SIMPONI，第 2 週注射 200 毫克；第 0 週皮下注射 200 毫克欣普尼 SIMPONI，第 2 週注射 100 毫克；或第 0、2 週施打安慰劑組別。病人允許併用穩定劑量之口服 aminosalicylates、皮質類固醇、和/或免疫調節劑。在試驗 6 週評估欣普尼 SIMPONI 的療效。

維持試驗(PURSUIT-Maintenance 或稱 UC-2)的評估結果是得自於前述誘導試驗中，對欣普尼 SIMPONI 有臨床反應的 456 位病人。病人被隨機分派至每四週，皮下注射欣普尼 SIMPONI 50 毫克、欣普尼 SIMPONI 100 毫克或安慰劑組別。病人允許併用穩定劑量之口服 aminosalicylates 和/或免疫調節劑。在維持試驗開始時即逐步調降皮質類固醇的用量。並在 54 週時進行療效評估。

表 8. 在試驗 PURSUIT-Induction (or UC-1) 與 PURSUIT-Maintenance (or UC-2)的主要療效結果

PURSUIT-Induction (or UC-1)

	安慰劑 N = 251	欣普尼 SIMPONI 200/100 mg N = 253	
病人比例			
第 6 週病人呈現臨床治療反應 ^a	30%	51%**	
第 6 週病人呈現臨床緩解效果 ^b	6%	18%**	
第 6 週病人呈現黏膜癒合效果 ^c	29%	42%*	
PURSUIT-Maintenance (or UC-2)			
	安慰劑 ^d N = 154	欣普尼 SIMPONI 50 mg N = 151	欣普尼 SIMPONI 100 mg N = 151
病人比例			
維持臨床治療反應 (54 週內病人皆呈現臨床治療反應) ^e	31%	47%*	50%**
持續臨床緩解效果 (第 30 週與第 54 週病人皆呈現臨床緩解效果) ^f	16%	23% ^g	28%*

N = 病人數

** $p \leq 0.001$

* $p \leq 0.01$

^a 其定義為 Mayo 評分較基礎值降低 $\geq 30\%$ 且 ≥ 3 分，且直腸出血子量表評分降低幅度 ≥ 1 或直腸出血子量表評分為 0 或 1 分。

^b 其定義為 Mayo 評分 ≤ 2 分，且無任何子量表評分 > 1 分。

^c 其定義為 Mayo 評分的內視鏡子量表 0 分或 1 分。

^d 僅接受欣普尼 SIMPONI 誘導。

^e 每 4 週透過部分 Mayo 評分來評估病人的 UC 疾病活動性(用內視鏡檢查確認治療反應是否下降)。因此，可維持臨床治療反應的病人係指在 54 週期間的每次評估中都達到治療反應。

^f 病人必須在第 30 週與第 54 週都達到緩解效果(在 54 週期間的任何時間點都未出現治療反應下降的現象)才算是達到持續緩解效果。

^g 大部分少於 80 kg 的病人係接受 50 毫克的維持治療劑量，且呈現持續臨床緩解效果(相較於接受安慰劑的病人)。

相較於安慰劑組病人(27%)，50 毫克組(42%， $p < 0.05$)與 100 毫克組(42%， $p < 0.05$)有較多接受 SIMPONI 的病人呈現持續的黏膜癒合效果(第 30 週與第 54 週皆呈現黏膜癒合效果)。

在 PURSUIT-Maintenance (或稱 UC-2)試驗開始時，有 54% (247/456)的病人併用皮質類固醇。這群病人中，能維持 54 週的治療反應且在第 54 週已無併用皮質類固醇的比例，50 毫克組(38%，30/78)與 100 毫克(30%，25/82)組皆較安慰劑組(21%，18/87)為多。這群病人中，第 54 週前移除皮質類固醇治療的比例，50 毫克組(41%，32/78)與 100 毫克(33%，27/82)組皆較安慰劑組(22%，19/87)為多。進入延長試驗的病人中，持續不使用皮質類固醇的受試者比例約維持至 216 週(92.5%，124/134)。

在 PURSUIT-Induction (或稱 UC-1) 試驗第 6 週未達到臨床反應的病人，進入 PURSUIT-Maintenance (或稱 UC-2) 試驗後每 4 週注射 100 毫克欣普尼 SIMPONI。第 14 週時這群病人有 28% 達到預設的治療反應(定義為 partial Mayo 評分與開始誘導時相較降低 ≥ 3 分)，16% 達到預設的治療緩解(定義為 partial Mayo 評分 ≤ 2 分)。

利用發炎性腸道疾病量表(Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ])量度自基礎值的變化，在第 6 週欣普尼 SIMPONI 明顯地改善了生活品質。在接受欣普尼 SIMPONI 維持治療的病人裡，IBDQ 量度到的生活品質改善，一直持續到 54 週。

12.5 無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(non-radiographic axial spondyloarthritis，簡稱 nr-axSpA)

一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(GO-AHEAD)針對 197 位罹患嚴重、活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(其定義為病人達到 ASAS 分類標準的中軸性脊椎關節炎，但未達到修訂後紐約診斷標準的僵直性脊椎炎)成人病人來評估欣普尼 SIMPONI 的安全性及療效。這些納入試驗的病人都有活動性疾病[定義為 Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指數(BASDAI) ≥ 4 且整體背痛視覺類比量表(VAS)評分 ≥ 4 ，兩者皆為 0 至 10 的量表]的症狀，即使他們可能正在使用或曾經使用非類固醇抗發炎藥(NSAID)治療，但皆未曾接受過生物藥品(包含 TNF 阻斷劑)治療。病人經隨機分組後分別接受每 4 週皮下注射一次安慰劑或欣普尼 SIMPONI 50 毫克。在第 16 週，病人進入開放性治療期，即所有病人皆接受每 4 週皮下注射一次欣普尼 SIMPONI 50 毫克，直至第 48 週，以進行療效評估至第 52 週及安全性追蹤評估至第 60 週。大約有 93% 於開放性延伸試驗一開始(第 16 週)就接受欣普尼 SIMPONI 治療的病人持續接受欣普尼 SIMPONI 治療至試驗結束(第 52 週)。對所有接受試驗藥物治療受試者(AT, 197 名)與具客觀發炎徵象組(OSI, 158 名，其定義為 CRP 上升和/或 MRI 在基期即確認有骶髂關節炎(sacroiliitis))兩個群體皆進行分析。此試驗持續蒐集並分析安慰劑對照療效相關數據到第 16 週。

主要療效指標為第 16 週時，達到 ASAS 20 療效反應的病人比例。主要的分析結果，請參見表 9 所示。

表 9. GO-AHEAD 試驗於第 16 週時主要的療效結果

徵象與症狀的改善				
	所有接受試驗藥物治療組 (All treated population, AT)		具客觀發炎徵象組 (Objective signs of inflammation population, OSI)	
	安慰劑	SIMPONI 50mg	安慰劑	SIMPONI 50mg
n ^a	100	97	80	78
達到療效反應者，病人比例(%)				
ASAS 20	40%	71%**	38%	77%**
ASAS 40	23%	57%**	23%	60%**
ASAS 5/6	23%	54%**	23%	63%**
ASAS Partial Remission	18%	33%*	19%	35%*
ASDAS-C ^b <1.3	13%	33%*	16%	35%*
BASDAI 50	30%	58%**	29%	59%**
藉 MRI 偵測到於骶髂關節處(sacroiliac joints)的抑制發炎效果				
	安慰劑	SIMPONI	安慰劑	SIMPONI 50mg

		50mg		
n ^c	87	74	69	61
SPARCC ^d MRI 骹關節評分 的變化平均值	-0.9	-5.3**	-1.2	-6.4**

^a n 表示隨機分派並接受治療的病人數

^b 僵直性脊椎炎的疾病活動性評分 C-反應蛋白(AT-Placebo, N=90; AT-Simponi 50mg, N=88; OSI-Placebo, N=71; OSI-Simponi 50mg, N=71)

^c n 表示具有基礎值與第 16 週 MRI 數據的病人數

^d 加拿大脊椎炎研究聯盟(Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SPARCC)

** Simponi vs 安慰劑的比較 p<0.0001

* Simponi vs 安慰劑的比較 p<0.05

接受欣普尼 SIMPONI 50 毫克的病人相較於接受安慰劑的病人，在第 16 週時，其嚴重、活動性 nr-axSpA 的徵象與症狀已獲證實具有統計意義的明顯改善效果(參見表 9)。在欣普尼 SIMPONI 開始投予後的第一次評估(第 4 週)即觀察到改善效果*。接受欣普尼 SIMPONI 50 毫克的病人相較於接受安慰劑的病人，在第 16 週時，經 MRI 測量的 SPARCC 評分於 SI 關節處的發炎反應顯示具統計意義的明顯下降(參見表 9)。接受欣普尼 SIMPONI 50 毫克的病人相較於接受安慰劑的病人，在第 16 週時，經整體背痛與夜間背痛 VAS 評估的疼痛與經 ASDAS-C 測量的疾病活動性，與基礎值相比皆具有統計意義的明顯改善(p<0.0001)*。

接受欣普尼 SIMPONI 50 毫克的病人相較於接受安慰劑的病人，經 Bath 僵直性脊椎炎疾病活動指數(BASMI)評估的脊椎活動性與經 BASFI 評估的身體機能皆顯示具統計意義的明顯改善(p<0.0001)*。相較於接受安慰劑的病人，接受過欣普尼 SIMPONI 治療的病人明顯感受到更多健康相關生活品質的改善(經 ASQoL、EQ-5D、SF-36 的身體和心理功能評估)及更多生產力的改善(經 WPAI 問卷調查評估其大幅下滑的整體工作和活動力障礙)*。(*備註：為探索性指標結果。)

上述所有評估指標亦在第 16 週的 OSI 組得到相同具統計意義的效果。

在 AT 組及 OSI 組，接受欣普尼 SIMPONI 50 毫克的病人於第 16 週所觀察到徵象、症狀、脊椎活動性、身體機能、生活品質及生產力的改善可持續至第 52 週仍留在臨床試驗的病人。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

欣普尼 SIMPONI(golimumab)注射劑是一種不含防腐劑、無菌、澄清至略帶乳白色的無色至淡黃色的皮下注射用溶液，盛裝於單劑裝的預充自動注射器中(含一支預充玻璃針筒)或單劑裝的預充針筒。第 1 型玻璃製的針筒附有一個表面有塗層的活塞。

固定式的不鏽鋼針頭(5 斜面、27 號、½吋)上套著一個針頭護套，可以防止藥物溶液自針頭滲漏，以及在投藥前的操作期間保護針頭。針頭護套係以一種含有乳膠成分的乾燥天然橡膠製成。

單劑裝預充針筒-50 毫克/0.5 毫升	一支盒裝	NDC 57894-070-01
單劑裝預充針筒-100 毫克/毫升	一支盒裝	NDC 57894-071-01
單劑裝預充 SmartJect 自動注射器-50 毫克/0.5 毫升	一支盒裝	NDC 57894-070-02

單劑裝預充 SmartJect 自動注射器-100 毫克/毫升	一支盒裝	NDC 57894-071-02
---------------------------------	------	------------------

每支欣普尼 SIMPONI 預充自動注射器或預充針筒都是包裝於一個可阻隔光線的外盒。欣普尼預充針筒與 SmartJect 自動注射器都僅供單次使用，且任何未用完的部份或廢棄物都應依照當地規範丟棄。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

將欣普尼 SIMPONI 冷藏於 36°F 至 46°F (2°C 至 8°C) 的環境中，並應避免光線照射。請將本產品存放於原始包裝盒中，以避免光線照射，待使用時再取出。切勿冷凍。切勿振搖。超過包裝盒上的有效期限(EXP)或預充針筒(透過視窗即可看到)或預充 SmartJect 自動注射器上的有效期限之後，請勿使用欣普尼 SIMPONI。

如果有需要，欣普尼 SIMPONI 可儲存於室溫 77°F (25°C) 以下，最長達單次 30 天，並存放於原始包裝盒中以避免光線照射。一旦預充針筒或 SmartJect 自動注射器已儲存於室溫，勿將其再放回冰箱冷藏。若於 30 天內未使用儲存於室溫下之欣普尼 SIMPONI，請將其丟棄。

14. 病人使用須知

參見病人衛教手冊及 SIMPONI 風險管理計畫。

應告知病人使用欣普尼 SIMPONI 的潛在效益及風險。醫師應囑咐病人在開始使用欣普尼 SIMPONI 治療之前一定要詳閱病人衛教手冊，且每次重新開立處方時都要再閱讀一次。

感染症

應告知病人欣普尼 SIMPONI 可能會降低其免疫系統的抗感染能力。應囑咐病人如果出現感染症(包括結核病、侵入性黴菌感染症、以及 B 型肝炎再活化)的任何症狀，一定要與醫師聯絡。

惡性腫瘤

應向病人說明在使用欣普尼 SIMPONI 治療期間發生淋巴瘤和其它惡性腫瘤的風險。

過敏反應

應告知對乳膠過敏的病人，預充針筒的針頭套及預充 SmartJect 自動注射器預充針筒上的針頭套都含有乾燥天然橡膠成分(一種乳膠衍生物)。

其它疾病

應囑咐病人，如果出現任何新發生疾病或既有疾病惡化的徵兆，如充血性心臟衰竭、髓鞘脫失性疾病、自體免疫疾病、肝病、血球減少症或乾癬，一定要向醫師通報。

安全注射須知

必須由醫療專業人員施打。

- 準備使用之前，請先從冰箱取出預充針筒或預充 SmartJect 自動注射器，再將其自包裝盒中取出，然後讓欣普尼 SIMPONI 在室溫下放置至少 30 分鐘，並應避免兒童取得。
- 切勿以任何其它方式為欣普尼 SIMPONI 加熱。例如，不可將欣普尼 SIMPONI 置於微波爐或熱水中加熱。
- 在等候欣普尼 SIMPONI 達到室溫期間時，切勿移除預充針筒上的針頭套或 SmartJect 自

動注射器上的護套。應待即將注射前再移除。

- 在聽到第一個「喀嗒」聲然後又聽到第二個「喀嗒」聲(注射完成且針頭拉回)之前，切勿將自動注射器自皮膚表面拉開。在第一個「喀嗒」聲之後，通常只要經過3至6秒就會聽到第二個「喀嗒」聲，但也可能會需要長達15秒。如果在注射完成之前就將自動注射器自皮膚表面拉開，可能會無法投予完整的欣普尼 SIMPONI 劑量。
- 應使用可防針刺的容器來處理針頭與針筒。應指導照護者正確處理針筒與針頭的技巧，並囑咐他們不要重複使用這些器材。

15. 其他

15.1 說明

Golimumab 是一種對人類腫瘤壞死因子 α (TNF α) 具有專一性的人類 IgG1 κ 單株抗體，有多種糖化型式(glycoforms)，分子質量約為 150 至 151 kilodaltons。Golimumab 乃是利用接種人類 TNF 後會生成一種帶有人源抗體之可變區段與固定區段的抗體的基因工程小鼠開發而得的產品。Golimumab 的製造係利用連續灌注的方式培養出重組細胞株，再經由一系列的步驟(包括將病毒去活化及移除病毒)純化而得。

欣普尼 SIMPONI(golimumab)注射劑是一種內含 golimumab 抗體的不含防腐劑、無菌、澄清至略帶乳白色的無色至淡黃色溶液，盛裝於單劑裝的預充針筒(附有一個被動式針頭安全防護裝置) 或單劑裝的預充自動注射器中。

15.2 參考文獻

1. SEER [database online]. US Population Data – 1969-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Release date: January 3, 2007. Available at: <http://seer.cancer.gov/popdata/>.

15.3 版本

USPI_Sep2019+EUPI_Aug2021_v2301

15.4 病人用藥安全指引 (Version 6; Date 15 Jul 2022)

腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor; TNF)是人體免疫系統製造的一種蛋白，當體內製造過多時會有關節受損及其他免疫疾病。欣普尼[®] (SIMPONI[®])是一種阻斷腫瘤壞死因子的處方藥，藉由影響您的免疫系統，達到治療疾病的目的，但同時也會降低您抵抗感染的能力，非經醫師處方不得使用。由於曾有病人發生嚴重的副作用，因此每次使用欣普尼[®] (SIMPONI[®])前，請詳閱此用藥須知。但此用藥須知無法取代醫師向您解說病情或治療方式，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診，與醫師詳談使用該藥品之利弊風險。

我應該知道哪些重要資訊？

欣普尼[®] (SIMPONI[®])可能引起之嚴重副作用有：

感染的危險

欣普尼[®] (SIMPONI[®])會降低您的免疫系統對抗感染的能力。某些病人使用欣普尼[®] (SIMPONI[®])期間會發生嚴重的感染，包括結核病及細菌、病毒、黴菌引起的感染，有時甚至有生命危險。您的醫師會在用藥前、中、後等期間留意您是否發生上述感染。除非經過醫師的風險效益評估，有任何活動性的感染不可使用欣普尼[®] (SIMPONI[®])。

有哪些資訊，在開始用藥前必須讓醫師知道？

開始使用欣普尼[®] (SIMPONI[®])前有下列情形，請告知您的醫師：

1. 感染現象(無論是否確診或用藥治療)
2. 有下列可能感染之症狀：發燒、畏寒、盜汗、咳嗽或感冒症狀、呼吸急促、痰有血絲、體重減輕、肌肉痠痛、身體任何部位有紅腫熱痛症狀、胃痛或腹瀉、頻尿或解尿有燒灼感、疲倦感。
3. 身體有任何傷口未痊癒。
4. 本身有糖尿病、愛滋病或免疫系統較弱的現象。這現象會使感染的機會增加。
5. 本身有結核病、曾與結核病人有親近的接觸。
6. 是否有或曾有 B 或 C 型肝炎。
7. 目前所有用藥，包括處方藥、非處方藥、維他命、保健食品及中草藥，因必要時醫師須調整您的用藥。建議您保留所有藥品清單，主動出示給您的醫師或藥師。
8. 其他須告知醫師事項
有或曾有神經系統問題(如：多發性硬化症)、心臟衰竭；已有手術排程；已接受或即將接受疫苗注射；對塑膠或乳膠過敏；曾與水痘病人接觸；已懷孕或計畫懷孕；正哺餵母乳或計畫哺乳。

衛生福利部核准欣普尼® (SIMPONI®)之適應症

SIMPONI®

類風濕性關節炎-

與 methotrexate 併用適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎成人病人。

乾癬性關節炎-

單獨使用或與 methotrexate 併用適用於治療對疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)無效之活動性乾癬性關節炎成人病人。

僵直性脊椎炎-

適用於治療活動性僵直性脊椎炎成人病人。

潰瘍性結腸炎-

適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、或對這種療法不耐受或有醫療禁忌之中度至嚴重活動性潰瘍性結腸炎成人病人。

無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎(Non-radiographic axial spondyloarthritis, 簡稱 nr-axSpA)-適用於治療嚴重活動性無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎且符合下列所有條件的成人病人：

1. 對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)治療反應不佳或無法耐受。
2. 其 C 反應蛋白(C-reactive protein, 簡稱 CRP)濃度升高。
3. 核磁共振造影(MRI)檢查證據顯示有發炎的客觀跡象。
4. HLA-B27 陽性。

哪些情形應避免使用欣普尼® (SIMPONI®)

嚴重感染。

使用欣普尼® (SIMPONI®)曾發生之嚴重不良反應

1. B型肝炎再活化或其他感染

2. 神經系統方面

曾有少數病人發生多發性硬化症、癲癇或視神經發炎。若身體部位有任何刺痛或麻木、手腳無力、視覺改變、眩暈等症狀，請立刻就醫。

3. 血液方面

曾有一些病人有血球減少的現象，導致對抗感染及凝血功能降低。發生之症狀包含發燒、瘀青或易出血、臉色蒼白。

4. 心臟衰竭(含新發生或原病情加重)

若您原來就有心臟衰竭問題且需使用欣普尼® (SIMPONI®)時，須密切監測心臟功能。使用欣普尼® (SIMPONI®)期間，若發生心臟衰竭(無論新發生或原病情加重)的症狀，如呼吸急促、下肢水腫等，應立即就醫。

5. 乾癬

曾有一些病人新發生或原乾癬症狀加重，因此用藥期間若發生紅色結痂或含膿水疱，請立刻就醫，以利醫師判斷是否停用欣普尼® (SIMPONI®)。

6. 過敏反應

若發生過敏反應，如嚴重皮疹、臉部腫脹、呼吸困難或休克，請立刻就醫。

7. 自體免疫反應

a. 類似紅斑性狼瘡徵候--

若臉、手發生皮疹，且日曬後症狀加劇，請立即就醫，並定期檢查自體免疫抗體。

b. 自體免疫引起的肝炎--

自體免疫肝炎可能導致肝硬化或肝衰竭，甚至死亡。若有感覺非常疲倦、皮膚或眼睛變黃、食慾不振或嘔吐、腹部右側疼痛等症狀，請立即就醫。

其他常見之不良反應：

1. 注射部位有紅、腫、癢、痛等現象，一般三至五天會消失。若症狀持續或惡化，請與您的醫師聯絡。

2. 上呼吸道感染(如鼻竇感染)

3. 頭痛

4. 皮疹

5. 噁心

以上所列非全部可能發生之不良反應，亦非每一個人都會發生不良反應，詳細內容請參閱最新核准之藥品說明書(仿單)，若有任何其他不適，也應盡速就醫。若發生非預期反應時，可向衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心通報，通報電話：(02) 2396-0100，通報傳真：(02) 2358-4100，通報網址：<https://adr.fda.gov.tw>。或連絡嬌生股份有限公司消費者專線：0800-211-688。

欣普尼® (SIMPONI®)之儲存注意事項？

1. 儲存於冰箱冷藏處(2~8°C)
2. 不可冷凍
3. 不可振搖
4. 使用前保持置於原包裝以避光
5. 避免放於孩童可及之處

製 造 廠

主成份製造廠：(1) Janssen Biologics B.V.

(2) Janssen Sciences Ireland UC

廠 址：(1) Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, The Netherlands
(2) Barnahely, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

製 造 廠：(1) Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
(2) Cilag AG

廠 址：(1) 927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, U.S.A.
(2) Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland

包 裝 廠：Cilag AG

廠 址：Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Switzerland

藥 商

藥 商：嬌生股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電 話：0800-211-688

本產品由“嬌生股份有限公司”與“台田藥品股份有限公司”共同行銷