

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，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患者。

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。

依目前臨床資料不建議肝炎或其帶原者使用本藥品。

2 用法用量

2.1 成人

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

表 1： Orencia 劑量^a

患者體重	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 每瓶內有 250 mg 的 abatacept。

皮下給藥療程

應於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,另請參考恩瑞舒凍晶注射劑 250 毫克之仿單用法用量)後 1 天內進行第一次 125 mg ORENCIA 皮下注射,之後則每週進行一次 125 mg 皮下注射。

無法接受輸注的患者可跳過靜脈起始劑量,直接接受每週一次的 ORENCIA 皮下注射。

由 ORENCIA 靜脈療程轉換為皮下給藥的患者應接受第一劑皮下劑量,而非接受下一劑預定的靜脈劑量。

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 注射液僅得在醫師或醫療人員的指示下使用。若醫師/醫療人員認為適當,患者接受適當的皮下注射技巧訓練後可自行注射 ORENCIA。應告訴患者,有關其他藥物用法的相關細節須遵守使用說明內的指示。

非口服性質之產品,在其包裝與溶液允許之情況下,於用藥前應以目測方式檢驗其是否已出現顆粒狀物質以及變色。ORENCIA 預填充注射筒內若出現顆粒狀物質及變色,請勿使用。ORENCIA 應該是無色至淡黃色的透明溶液。應要求進行 ORENCIA 皮下給藥的患者,根據使用說明將注射筒內所有溶液(1 mL)完全注射完畢,這將可提供 125 mg 的 ORENCIA。

應更換注射部位,且不可於皮膚出現觸痛、瘀血、發紅或變硬的部位進行注射。

3 劑型與含量

皮下注射溶液

125 mg/mL 單劑預填充玻璃注射筒

4 禁忌症

對本品主成分或賦形劑過敏者禁止使用。

嚴重或是無法控制的感染,包括敗血症或伺機性感染,急性病毒性肝炎、肺結核、擴散性結核。

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。

5.1 與 TNF 拮抗劑同時使用

在成人 RA 病患的對照性臨床試驗中,同時接受 Orencia 及 TNF 拮抗劑靜脈注射治療的患者發生感染(63%)與嚴重感染(4.4%)的比率比只接受 TNF 拮抗劑治療的患者為多(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與 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。由 TNF 拮抗劑治療改為 Orencia 治療時,應監測患者有無感染的徵兆。

5.2 過敏

在臨床試驗中接受 Orencia 靜脈注射治療的 2688 名成人 RA 患者中,有兩例過敏性反應或類過敏性反應。其他可能與藥品過敏有關的事件(例如血壓過低、蕁麻疹、呼吸困難)在接受 Orencia 治療患者中的發生率都低於 0.9%。在臨床試驗中接受 Orencia 治療的 190 名幼年型特異性關節炎患者中,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, 6.2)]。

5.3 感染

在接受 Orencia 治療的病患中曾有嚴重感染(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患中,除了病患的潛在性疾病之外,該治療亦會使病患更容易遭受感染。對於有復

發性感染的病史、具可能誘發感染之潛在疾病,或有長期、潛伏性或局部感染的患者,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患者,應該受到密切的監測。如果患者發生嚴重的感染,應停止投與 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 病患,發生嚴重感染的機率較高[參閱警語和注意事項(5.1)]。

開始免疫調節治療(包括 Orencia)以前,應以結核菌素皮膚試驗篩檢患者有無潛伏性結核病感染。Orencia 未曾在結核病篩檢陽性患者中做過研究,Orencia 用於有潛伏性結核病感染者的安全性仍未知。結核病篩檢試驗陽性患者在接受 Orencia 治療之前,應先按照標準醫療作業接受治療。

目前發現抗風濕病療法與 B 型肝炎再活化有關。因此,在開始以 Orencia 治療前,應依據已發行之準則進行病毒性肝炎篩檢。在 Orencia 臨床試驗中,肝炎篩檢為陽性的患者則予以排除。鑒於 B 型肝炎或 C 型肝炎在我國之高盛行率,應對每一位考慮使用本品之患者實施 B 型肝炎與 C 型肝炎之篩檢。若有感染(包括帶原)者,不應使用本品。

5.4 免疫作用

活疫苗不可與 Orencia 同時投與,也不可以在停用 Orencia 的 3 個月內使用。迄今尚無由接受活疫苗的人傳染給接受 Orencia 的患者的相關資料。接受 Orencia 患者之疫苗接種療效未知。根據它的作用機制,Orencia 可能會減弱某些免疫作用的有效性。

5.5 用於有慢性阻塞性肺病(COPD)之患者

成人 COPD 患者接受 Orencia 比接受安慰劑者較常發生不良事件,包括 COPD 惡化、咳嗽、乾囉音(rhonchi)、及呼吸困難。同時患有 COPD 的 RA 病患應謹慎使用 Orencia,並監測呼吸狀態是否惡化[參閱不良反應(6.1)]。

5.6 免疫抑制

因為 T 細胞介導細胞免疫,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。Orencia 治療對惡性腫瘤之發生與病程的影響迄今尚未完全了解[參閱不良反應(6.1)]。在臨床試驗中,接受 Orencia 治療的成人 RA 患者發生感染的機率較安慰劑組為高[參閱不良反應 (6.1)]。

6 不良反應

6.1 接受靜脈注射 Orencia 成人 RA 的臨床研究經驗

因為臨床試驗是在變異很大與控制的條件下進行的,所以在臨床試驗觀察到的不良反應比率不能與在另一種藥品的臨床試驗中的比率直接比較,也可能無法預測在臨床作業更廣大的患者群體中觀察到的比率。

在此描述的數據反映在安慰劑對照試驗暴露於靜脈注射 Orencia 的活動性 RA 患者(Orencia 組 1955 名患者,安慰劑組 989 名患者)。這些研究的雙盲安慰劑對照期是 6 個月(Orencia 組 258 名患者,安慰劑組 133 名患者)或 1 年(Orencia 組 1697 名患者,安慰劑組 856 名患者)。其中一部分病患同時接受生物 DMARD 治療,例如 TNF 阻斷劑(Orencia 組 204 名患者,安慰劑組 134 名患者)。

在 RA 臨床試驗中,大多數的患者同時接受 Orencia 與一種或多種下列藥品: methotrexate、非類固醇抗發炎藥物(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。

最常報告的不良事件(發生於≥ 10%接受 Orencia 治療的患者)是頭痛、上呼吸道感染、鼻咽炎與噁心。

最常造成臨床處置(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 治療的患者與 48%接受安慰劑的患者發生感染症狀。最常發生的感染報告(5-13%患者)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。其他少於 5%患者報告、但在 Orencia 組的發生頻率較安慰劑組高(> 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 治療的患者與 1.9%接受安慰劑的患者報告發生嚴重感染。Orencia 治療最常通報(0.2-0.5%)的嚴重感染為肺炎、蜂窩性組織炎、尿路感染、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 名患者接受 Orencia 治療為期 12 個月[中位數]),在接受 Orencia 治療與接受安慰劑的患者中,惡性腫瘤的總體發生頻率類似(分別是 1.3%與 1.1%)。然而,在接受 Orencia 治療的患者中觀察到的肺癌病例(4 例, 0.2%)比接受安慰劑的患者(0 例)多。在累積的 Orencia 臨床試驗中(安慰劑對照與非對照試驗,開放性試驗),在 2688 名患者中(3827 病人-年)總共觀察到 8 例肺癌(每 100 病人-年 0.21 例)與 4 例淋巴瘤(每 100 病人-年 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(SEER),觀察到的淋巴瘤比率大約比年齡性別相配的一般群體高出 3.5 倍。RA 患者(尤其是患有高度活動性疾病的患者)發生淋巴瘤的風險比較高。其他惡性腫瘤包括皮膚癌、乳房癌、膽道癌、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)]。Orencia 在人類發生惡性腫瘤可能扮演的角色仍屬未知。

輸注相關反應與過敏反應

在研究三、四、五[參閱臨床研究(14.1)]中,接受 Orencia 治療的患者發生的急性輸注相關事件(開始輸注後一小時以內發生的不良反應)比接受安慰劑的患者多(Orencia 組 9%,安慰劑組 6%)。最常報告的事件(1-2%)是頭暈、頭痛與高血壓。

接受 Orencia 治療的患者報告的急性輸注相關事件(超過 0.1%且≤ 1%)包括心肺症狀,例如低血壓、血壓升高、與呼吸困難;其他症狀包括噁心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏、搔癢、皮疹與哮喘。這些反應大多是輕度(68%)至中度(28%)反應。少於 1%接受 Orencia 治療的患者因為急性輸注相關事件停藥。在對照試驗中,有 6 名接受 Orencia 治療的患者與 2 名接受安慰劑的患者因為急性輸注相關事件停止研究治療。

在臨床試驗中接受 Orencia 治療的 2688 名患者中,有兩例過敏性反應或類過

敏性反應。其他可能與藥品過敏有關的事件，例如低血壓、蕁麻疹與呼吸困難，都發生在少於0.9%接受 Orencia 治療的患者，而且通常發生在輸注 Orencia 之後的 24 小時內。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[參閱警語與注意事項(5.2)]。

在患有 COPD 者的副作用

在研究五[參閱臨床研究(14.1)]，有 37 名接受 Orencia 治療的患者與 17 名接受安慰劑的患者有慢性阻塞性肺病(COPD)。接受 Orencia 治療的 COPD 患者發生不良事件的頻率比接受安慰劑者為高(97%比 88%)。在接受 Orencia 治療的患者中比接受安慰劑者常發生的呼吸疾病(43%比 24%)包括 COPD 惡化、咳嗽、乾囉音與呼吸困難。接受 Orencia 治療的患者發生嚴重不良反應的百分比大於接受安慰劑的患者(27%比 6%)，包括 COPD 惡化(37 名患者中有 3 例[8%])和肺炎(37 名患者中有 1 例[3%])[參閱警語與注意事項(5.5)]。

其他副作用

在安慰劑對照 RA 研究期間，發生在 3% 以上的患者，而且在接受 Orencia 治療者中的發生頻率至少多出 1% 的不良事件摘錄於表 2。

表 2：在安慰劑對照 RA 研究期間發生在 3% 以上的患者，而且在接受 Orencia 治療者中的發生頻率至少多出 1% 的不良事件

不良事件(編碼用辭)	Orencia (n=1955) ^a	安慰劑 (n=989) ^b
	百分比	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) 的患者。

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

免疫生成性

反覆用 Orencia 治療之後 2 年之久之 RA 病人利用酵素連結免疫吸附分析(ELISA)評估直接對抗整個 abatacept 分子或對抗 abatacept 的 CTLA-4 部分的抗體。1993 名患者中有 34 人(1.7%)對整個 abatacept 分子或對抗 abatacept 的 CTLA-4 部分產生結合抗體。因為 abatacept 的谷底濃度可能干擾分析結果，所以做了一個子集分析，在這個分析觀察到 194 名停止 Orencia 治療超過 56 天的患者中有 9 人(5.8%)產生了抗體。

以細胞螢光素酶報導基因分析(Cell-based luciferase reporter assay)法評估對 CTLA-4 有結合活性的樣本是否有中和抗體。9 名可評估患者中有 6 人(67%)被證實具有中和抗體。然而，中和抗體的產生可能因缺乏分析靈敏度而被低估。

未觀察到抗體產生與臨床反應或不良事件之間的關聯。

這些數據反映出特定分析中 abatacept 抗體呈陽性的病患百分比。在分析中觀察到的陽性抗體率(包括中和抗體)會受數種因素所影響，包括分析的敏感性與特异性、分析方法、樣本處理、樣本採集時機、合併用藥以及潛在疾病。基於這些理由，將對 abatacept 之抗體的發生率與對其他產品之抗體的發生率相比可能容易引起誤解。

未使用過 Methotrexate-Naive 的患者臨床經驗

研究六(Study VI)是一項主動控制、針對未使用過 methotrexate 病患的臨床試驗[參閱臨床試驗(14.1)]。這些病患的安全經驗與研究一至五(Studies I-V)一致。

6.2 接受 ORENCIA 皮下治療之 RA 成人患者的注射部位反應

因為臨床試驗是在變異很大與控制的條件下進行的，所以在臨床試驗觀察到的不良反應比率不能與在另一種藥品的臨床試驗中的比率直接比較，也可能無法預測在臨床作業更廣大的患者群體中觀察到的比率。

SC-I 研究為一項隨機分配、雙盲、雙模擬、非劣效性試驗，針對 1457 位接受 methotrexate 背景治療，且對 methotrexate 無足夠反應(MTX-IR)之類風濕性關節炎受試者，比較 abatacept 以皮下(SC)與靜脈(IV)方式的療效與安全性[請見臨床試驗(14.1)]。ORENCIA 皮下給藥的安全性經驗與免疫生成性與靜脈研究一至六的結果一致。有鑑於藥物所使用的投藥途徑，SC-I 研究以及下一個章節內討論到的另外兩項較小型的試驗已針對注射部位反應與免疫生成性進行評估。

接受 ORENCIA 皮下治療之 RA 成人患者的注射部位反應

SC-I 研究比較接受 abatacept 皮下或靜脈給藥後的安全性，包括注射部位反應。皮下 abatacept 組與靜脈 abatacept 組(皮下安慰劑)的注射部位反應整體發生率分別為 2.6% (19/736)與 2.5% (18/721)。所有注射部位反應嚴重性(包括血腫、皮膚搔癢與紅斑)均介於輕度(83%)至中度(17%)，且未造成任何必須終止使用藥物的情況。

接受 ORENCIA 皮下治療之 RA 成人患者的免疫生成性

SC-I 研究比較接受皮下或靜脈給藥後對 abatacept 的免疫生成性。皮下組與靜脈組 abatacept 免疫生成性的整體發生率分別為 1.1% (8/725)與 2.3% (16/710)。此發生率與過去經驗一致，且免疫生成性不會對藥物動力學、安全性或療效造成任何影響。

ORENCIA 以皮下給藥作為單一治療且未接受靜脈起始劑量的免疫生成性與安全性

SC-II 研究旨在針對過去未接受過 abatacept 或其他 CTLA4Ig 治療，但接受過皮下 ORENCIA 合併 methotrexate (n = 51)或皮下 ORENCIA 單一治療(n = 49)的 100 位 RA 患者，探討未給予靜脈起始劑量而以皮下給藥的 ORENCIA 單一治療對免疫生成性的影響；兩組患者接受治療 4 個月後均未出現抗藥品抗體。本試驗中觀察到的安全性結果與其他皮下試驗中觀察到的結果一致。

停藥(3 個月)與重新接受皮下 ORENCIA 治療後的免疫生成性與安全性

皮下研究計畫中的 SC-III 研究旨在針對同時接受 methotrexate 治療之 RA 患者，探討停藥(3 個月)與重新接受 ORENCIA 皮下治療的影響。第一個為期 3 個月的治療期共收入 167 位患者，其中出現反應者(n = 120)隨機分配至於第二個 3 個月治療期間接受皮下 ORENCIA 或安慰劑(停藥階段)。這段治療期間的患者著著於試驗的最後 3 個月治療期間接受開放性 ORENCIA 治療(第 3 階段)。停藥期結束時，38 位繼續接受皮下 ORENCIA 治療的患者中 0 位出現抗藥品抗體，相較於 73 位於這段期間停止接受皮下 ORENCIA 的患者中有 7 位(9.6%)出現抗體。停藥期間接受皮下安慰劑的患者中，有一半於第 3 期開始時接受單劑 ORENCIA 靜脈輸注，另外一半則接受靜脈安慰劑。第 3 期結束時，當所有患者均再次接受皮下 ORENCIA 時，從頭到尾均接受皮下 ORENCIA 治療組的免疫生成性發生率為 1/38 (2.6%)，而停藥期間接受安慰劑治療組的發生率則為 2/73 (2.7%)。重新接受治療時，停止接受皮下治療 3 個月的患者與持續接受皮下治療的患者均未出現注射反應，且對治療的反應無差異，無論重新接受治療時是否接受靜脈起始劑量。本試驗所觀察到的安全性結果與其他試驗所觀察到的結果一致。

6.3 上市後經驗

Orencia 核准後的使用過程間曾有不良反應通報。由於這些反應是由未知大小的族群自願通報的，並不總是能夠準確地估計發生率或建立與 Orencia 的因果關係。根據在成人 RA 患者的銷售後經驗，在 Orencia 核准後的使用過程間曾發現出下列不良反應。

- 血管炎(包括皮膚血管炎及白血球破碎性血管炎)

7 藥品交互作用

7.1 TNF 拮抗劑

TNF 拮抗劑與 Orencia 同時給藥曾伴隨嚴重感染的風險增加，而且療效並未比單獨使用 TNF 拮抗劑顯著增加，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來評估同時投與 Orencia 與其他生物性 RA 治療(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

含有麥芽糖的靜脈注射產品可能會干擾使用含有葡萄糖脫氫酶 pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ) 試紙的血糖監測器的檢測結果。以 GDH-PQQ 為依據的血糖監測系統會與靜脈注射 Orencia 所含的麥芽糖產生反應，造成輸注當天的血糖檢測結果假性升高。應指導需要監測血糖的患者，經由靜脈注射 ORENCIA 治療時，考慮採用不會與麥芽糖交互作用的方法監測血糖，例如以葡萄糖脫氫酶於鹼腺嘌呤二核苷(GDH-NAD)、葡萄糖氧化酶、或葡萄糖己糖激酶(hexokinase)為依據的檢驗方法。

皮下給藥的 ORENCIA 不含麥芽糖，因此患者不需要改變其血糖監測狀況。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 C 級

尚未做過 Orencia 用於懷孕婦女充分且嚴格對照的研究。目前已證實 abatacept 能通過動物胎盤，且動物生殖試驗亦顯示免疫功能會產生變化。所以只有當潛在效益明確超過對胎兒的潛在危險時，才可在懷孕期間使用 Orencia。

給予懷孕小鼠高達每日 300 mg/kg，或懷孕大鼠和兔子每日 200 mg/kg 的 abatacept 並不會導致畸形。根據 AUC (時間濃度曲線下面積)，此劑量是最大建議人體劑量(MRHD) 10 mg/kg 暴露量的 29 倍。

於雌性大鼠的懷孕初期和整個泌乳期每隔 3 天給予高達 45 mg/kg 的 abatacept(即根據 AUC 為 MRHD 10 mg/kg 暴露量的 3 倍)，顯示其子代並未出現不良反應。然而在 200 mg/kg 劑量，即 MRHD 暴露量的 11 倍時即觀察到免疫功能出現變化，包括雌性小鼠的 T 細胞依賴型抗體反應呈 9 倍上升，以及有 1 隻雌性小鼠出現甲狀腺發炎。目前仍不清楚此結果是否代表 abatacept 的子宮內暴露會增加人類自體免疫疾病的風險。但是幼年大鼠暴露於 abatacept 會導致甲狀腺和胰臟發炎等免疫系統異常，此現象或許較能代表人類胎兒的免疫系統狀態[參閱非臨床毒理學(13.2)]。

8.3 授乳的母親

Orencia 是否會分泌至人體乳汁，或哺乳嬰孩食入後會產生全身性吸收與否，目前尚不清楚。不過 abatacept 會分泌至大鼠的乳汁中。因為許多藥品會分泌到人類乳汁中，又因 Orencia 可能會使吃母乳的嬰兒產生嚴重不良反應，故應考慮本藥對母親的重要性，決定停止授乳抑或停藥。

8.4 兒童之使用

本藥品恩瑞舒針筒裝皮下注射劑 125 毫克未核准用於 6 歲以上、中重度活動性幼年型特發性關節炎兒童病患。

6 歲以下的病患不建議使用本藥物。

6 歲以下兒童病患使用 Orencia 的安全性和療效尚未獲得證實。幼年型特發性關節炎以外的兒童病患使用 Orencia 的安全性和療效亦未獲得證實。

8.5 老年人之使用

總共有 323 名 65 歲以上患者，包括 53 名 75 歲以上患者在臨床試驗接受 Orencia。在這些患者與年輕患者之間未觀察到安全性與有效性的整體差異，但是因為人數太少，所以不能排除差異的存在。在接受 Orencia 治療的 65 歲以上患者當中發生嚴重感染與惡性腫瘤的頻率高於 65 歲以下的患者。因為老年群體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。

10 過量

曾經靜脈投予高達 50 mg/kg 的劑量，沒有明顯的毒性效應。萬一發生用藥過量，建議監測患者是否出現不良反應的徵兆與症狀，並開始適當的症狀治療。

11 成分

ORENCIA[®] (abatacept) 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達系統中製造的。Abatacept 的分子量是 92 千道爾頓(kilodaltons)。

ORENCIA 靜脈輸注凍晶粉末為無菌、白色、不含防腐劑的凍晶粉末，適用於靜脈輸注。用 10 mL 的無菌注射用水(USP)配製凍晶粉末後，ORENCIA 溶液是無色至淡黃色的澄清溶液，pH 值範圍 7.2 至 7.8。每支單次使用的 ORENCIA 小瓶提供 abatacept 250 mg、麥芽糖(500 mg)、磷酸二氫鈉(monobasic sodium phosphate)(17.2 mg)與氯化鈉(14.6 mg)。

ORENCIA 皮下注射溶液為無菌、不含防腐劑、透明、無色至淡黃色溶液，pH 值介於 6.8 至 7.4 之間。每支單劑皮下注射劑提供 125 mg abatacept、dibasic sodium phosphate anhydrous (0.838 mg)、monobasic sodium phosphate monohydrate (0.286 mg)、poloxamer 188 (8 mg)、蔗糖(170 mg)以及以注射水配製成 1 mL 的藥物含量。不同於靜脈配方，ORENCIA 皮下給藥溶液不含麥芽糖。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Abatacept 是一種選擇性協同刺激調節劑，藉與 CD80 與 CD86 結合而抑制 T 細胞(T 淋巴細胞)活化，進而阻斷與 CD28 交互作用。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。被活化的 T 淋巴細胞與類風濕性關節炎(RA)的致病機制有相關，也於 RA 患者的滑膜發現。

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 對於 RA 的作用機制之間的關係尚不清楚。

12.2 藥效學

在 Orencia 的劑量約為 10 mg/kg 的臨床試驗中，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)的血清濃度下降。這些生物反應標記與 Orencia 對於 RA 的作用機制之間的關係尚不清楚。

12.3 藥動學

健康成人與 RA 成人—靜脈給藥

對健康的成人受試者單次靜脈輸注 10 mg/kg 的劑量，以及對 RA 患者多次靜脈輸注 10 mg/kg 的劑量，以探討 abatacept 的藥動學(參閱表 3)。

表 3：在健康受試者與 RA 患者中，靜脈輸注 10 mg/kg 之後的藥動學參數(平均值，範圍)

PK 參數	健康受試者 (投予 10 mg/kg 單一劑量之後) n=13	RA 患者 (投予 10 mg/kg 多次劑量之後 ^a) n=14
最高濃度(C _{max}) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
終點半衰期(t _{1/2}) [天]	16.7 (12-23)	13.1 (8-25)
全身清除率(CL) [mL/h/kg]	0.23 (0.16-0.30)	0.22 (0.13-0.47)
分佈體積(V _{ss}) [L/kg]	0.09 (0.06-0.13)	0.07 (0.02-0.13)

^a 多次靜脈輸注是在第 1、15、30 天給藥，此後每個月一次。

在 RA 患者與健康受試者中，abatacept 的藥動學似乎類似。對 RA 患者多次靜脈輸注以後，數據顯示 abatacept 的藥動學在 2 mg/kg 至 10 mg/kg 的劑量範圍內，C_{max} 和 AUC 隨劑量成比例增加，血清濃度在第 60 天達到穩定狀態，谷底濃度的平均值(範圍)是 24 (1 ~ 66) mcg/mL。繼續以 10 mg/kg 每個月投予一次的間隔繼續重複治療的 RA 患者並未發生 abatacept 全身性蓄積。

對 RA 患者群體進行的藥動學分析顯示，abatacept 的清除率有隨體重增加而提高的趨勢。年齡與性別(以體重校正時)不會影響清除率。同時使用 methotrexate、NSAID、皮質類固醇和 TNF 阻斷劑並不會影響 abatacept 的清除率。

未做正式的研究來檢查腎功能不全或肝功能不全對 abatacept 的藥動學的影響。

幼年型特發性關節炎

6 至 17 歲病患的 abatacept 穩定狀態血清尖峰與波谷濃度平均值(範圍)為 217 (57 ~ 700)和 11.9 (0.15 ~ 44.6) mcg/mL。血清濃度的群體藥動學分析數據顯示，abatacept 的清除率會隨基期體重而上升。幼年型特發性關節炎病患使用 abatacept 的估計平均清除率(範圍)為 0.4 (0.20 ~ 1.12) mL/h/kg。考量體重影響後，abatacept 的清除率與年齡和性別無關。同時使用 methotrexate、皮質類固醇和 NSAID 也不會影響 abatacept 的清除率。

成人 RA—皮下給藥

Abatacept 以皮下給藥後，具有線性藥物動力學。接受治療 85 天後於穩定狀態下觀察到的最低濃度(C_{min})與最高濃度(C_{max})平均值(範圍)分別為 32.5 mcg/mL (6.6 至 113.8 mcg/mL)與 48.1 mcg/mL (9.8 至 132.4 mcg/mL)。相較於靜脈給藥，abatacept 皮下給藥後的生體可用率為 78.6%。皮下與靜脈給藥的全身清除率平均預估值(0.28 mL/h/kg)、分佈體積(0.11 L/kg)以及最終半衰期(14.3 天)相近。

SC-II 研究旨在探討未給予靜脈起始劑量的情況下，ORENCIA 皮下給藥作為單一治療對免疫生成性的影響。未給予靜脈起始劑量時，於給藥 2 週後達到平均谷底濃度 12.6 mcg/mL。

與靜脈數據一致，皮下 abatacept 用於 RA 患者的群體藥物動力學分析結果顯示，abatacept 的清除率有隨體重增加而上升的趨勢。年齡與性別(以體重校正時)不會影響擬似清除率。併用藥物，例如：methotrexate、皮質類固醇以及 NSAID 不會影響 abatacept 的擬似清除率。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、損害生育力

在一項小鼠致癌性研究中，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)、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。這些病毒在免疫抑制的小鼠中分別與淋巴瘤和乳腺腫瘤的發生率增加有關。試驗中的使用劑量根據 AUC (時間濃度曲線下面積)計算，分別為最大建議人體劑量(MRHD) 10 mg/kg 暴露量的 0.8、2.0 和 3.0 倍。這些發現與臨床使用 Orencia 的關聯不明。

一項以猴子(cynomolgus monkey)進行的一年期毒性研究，以 abatacept 達 50 mg/kg 的劑量(根據 AUC，是 MRHD 暴露量的 9 倍)每週靜脈注射一次。Abatacept 沒有任何顯著的藥品相關毒性。可逆的藥理作用包括血清 IgG 短暫的略微減少與脾臟及/或淋巴節生成中心(germinal centers)的輕度至重度淋巴流失(lymphoid depletion)。在研究期間，儘管已知免疫抑制的猴子身上存有淋巴潛隱病毒(lymphocryptovirus)會造成病灶，但是並未觀察到淋巴瘤或癌前形態學變化的證據，這些發現與臨床使用 Orencia 的關聯不明。

在體外細菌逆向突變(Ames)或中國倉鼠卵/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 abatacept 200 mg/kg (根據 AUC 換算 MRHD 暴露量的 11 倍)對雄性或雌性的生育能力不會造成不良反應。

13.2 動物毒理學和/或藥理學

一項針對年齡 4 至 94 天大鼠所進行的幼年動物試驗顯示，相對於控制組，所有劑量均會增加動物致死性感染的發生率。此外也觀察到 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發現，在甲狀腺與胰島有淋巴細胞發炎反應。

成年小鼠和猴子的試驗有明顯 TDAR 抑制現象，但無感染、死亡、輔助性 T 細胞變化、甲狀腺與胰臟發炎等情形。

14 臨床研究

14.1 成人類風濕性關節炎

以靜脈給藥之 ORENCIA 的有效性與安全性曾在六項隨機雙盲對照試驗中(五項安慰劑對照試驗與一項主動性控制試驗)評估，這些研究是在依據美國風濕病學會(American College of Rheumatology, ACR)標準診斷患有活動性 RA 的 18 歲以上患者中進行的。研究一、二、三、四、六的患者必須在隨機分配時至少有 12 個觸痛的關節與 10 個腫脹的關節。在靜脈研究一、二、三、四及五中，於第 0、2 及 4 週以及之後每 4 週一次以靜脈給藥 ORENCIA 或安慰劑治療。SC-I 研究評估 ORENCIA 皮下給藥的安全性與療效，這是一項隨機分配、雙盲、雙模擬、非劣效性試驗，旨在針對 1457 位接受 methotrexate (MTX)背景治療，且對 methotrexate 無適當反應(MTX-IR)之類風濕性關節炎(RA)受試者，比較 abatacept 以皮下與靜脈給藥的效果。

研究一在 122 名活動性 RA 患者中評估 Orencia 單一治療的效果，這些患者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。研究二與研究三在對 methotrexate 無適當反應，而且繼續接受其 methotrexate 穩定劑量的患者中評估 ORENCIA 的療效與安全性。研究四在對 TNF 阻斷劑無適當反應的患者中評估 Orencia 的療效與安全性，TNF 阻斷劑在隨機分配前停用，其他 DMARD 則容許使用。研究五主要是在即使接受 DMARD 治療仍需額外介入的活動性 RA 患者中評估 Orencia 的安全性；招募時使用的 DMARD 都會繼續使用。研究五未排除有合併症的患者。研究六為以疾病期未滿 2 年且未使用過 methotrexate 的 RA 患者為對象，評估 ORENCIA 的療效與安全性。這些過去不曾使用 methotrexate 的患者在研究六中接受隨機分配，處方為 ORENCIA 加上 methotrexate，或是 methotrexate 加安慰劑。SC-I 研究使用非劣效性試驗設計，目標為針對罹患中度至重度活性 RA、且對 methotrexate 無適當反應之受試者，證實 ORENCIA 皮下給藥相較於 ORENCIA 靜脈給藥的療效與安全性。

研究一的患者隨機接受三種 Orencia 劑量(0.5、2、10 mg/kg)之中任一種或安慰劑，到第 8 週結束。研究二的患者隨機接受 Orencia 2 或 10 mg/kg 或安慰劑，為期 12 個月。研究三、四、五、六的患者隨機接受根據體重範圍而定的 Orencia 劑量或安慰劑，為期 12 個月(研究三、五與研究六)或 6 個月(研究四)。Orencia 的劑量如下：體重未滿 60 公斤者 500 mg，體重 60-100 公斤者 750 mg，體重超過 100 公斤者 1000 mg。在 SC-I 研究中，患者依照體重(< 60 kg、60 至 100 kg、> 100 kg)進行分層隨機分配以下列方式接受藥物：根據體重接受 ORENCIA 單劑靜脈起始劑量後，接受 ORENCIA 125 mg 每週皮下注射一次，或於第 1、15、29 天以及之後每 4 週一次接受 ORENCIA 靜脈輸注。受試者自隨機分配日後持續服用目前的 methotrexate 劑量。

臨床反應

在研究一、三、四、六中，接受 Orencia 治療的患者達到 ACR 20、50、70 反應與主要臨床反應的百分比列於表 4。接受 Orencia 治療的患者在 6 個月時比接受安慰劑治療的患者有較高的 ACR 20、50、70 反應率。研究二的 10 mg/kg 組第 6 個月時的反應率與研究三的 Orencia 組類似。

研究三和四中，部分患者的 ACR 20 反應率在 15 天內相較於安慰劑，以及於研究六中，在 29 天以內相較 methotrexate 組均有改善。在研究二、三、六中，Orencia 治療組患者的 ACR 反應率可以維持 12 個月。在研究二的開放標記延伸試驗中，ACR 反應維持三年之久。在研究三中，相較於接受安慰劑的患者，接受 ORENCIA 治療的患者晨起關節僵硬的改善比較大。

研究六中，接受 Orencia 加 methotrexate 治療之患者達到低疾病活性的比例較 methotrexate 加安慰劑者為高(表四)，其以第 12 個月時 28 處關節疾病活動度-C 反應蛋白(DAS28-CRP)小於 2.6 為衡量標準。接受 Orencia 加 methotrexate 治療並達到 DAS28-CRP 小於 2.6 的患者中，有 54%無活動性關節，17%有 1 處發生，7%有 2 處發生，而 22%有 3 處以上的活動性關節，其定義方式為關節被認定有觸痛或腫脹現象，或兩者兼有。

在 SC-I 研究中，主要結果測量為第 6 個月的 ACR 20。預先定義的非劣效性範圍為治療差異達-7.5%。如表 4 所示，試驗證實接受最多 6 個月治療後，ORENCIA 皮下注射的 ACR 20 反應非劣於 ORENCIA 靜脈輸注。表 4 亦列出 ACR 50 與 70 的反應者。靜脈與皮下治療組內根據體重分組(低於 60 kg、60 至 100 kg 以及超過 100 kg;未顯示數據)的子組未出現顯著 ACR 反應差異。

表 4: 對照性試驗的臨床反應

反應率	患者百分比									
	靜脈給藥					皮下給藥				
	對 DMARD 無適當反應		對 Methotrexate (MTX) 無適當反應		對 TNF 阻斷劑 無適當反應		未使用過 MTX		對 MTX 無適當反應	
	研究一		研究三		研究四		研究六		SC-I 研究	
	ORN ^a	PBO	ORN ^b	PBO	ORN ^b	PBO	ORN ^b	PBO	ORN ^c	ORN ^c
	n=32	n=32	+MTX	+MTX	+DMARDs	+DMARDs	+MTX	+MTX	+MTX	+MTX
			n=424	n=214	n=256	n=133	n=256	n=253	n=693	n=678
ACR 20										
第 3 個月	53%	31%	62% [‡]	37%	46% [‡]	18%	64%*	53%	68%	69%
第 6 個月	NA	NA	68% [‡]	40%	50% [‡]	20%	75% [†]	62%	76% [§]	76%
第 12 個月	NA	NA	73% [‡]	40%	NA	NA	76% [‡]	62%	NA	NA
ACR 50										
第 3 個月	16%	6%	32% [‡]	8%	18% [†]	6%	40% [‡]	23%	33%	39%
第 6 個月	NA	NA	40% [‡]	17%	20% [‡]	4%	53% [‡]	38%	52%	50%
第 12 個月	NA	NA	48% [‡]	18%	NA	NA	57% [‡]	42%	NA	NA
ACR 70										
第 3 個月	6%	0	13% [‡]	3%	6%*	1%	19% [†]	10%	13%	16%
第 6 個月	NA	NA	20% [‡]	7%	10% [†]	2%	32% [†]	20%	26%	25%
第 12 個月	NA	NA	29% [‡]	6%	NA	NA	43% [‡]	27%	NA	NA
主要臨床反應^c	NA	NA	14% [‡]	2%	NA	NA	27% [‡]	12%	NA	NA
DAS28-CRP <2.6^d										
第 12 個月	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41% [‡]	23%	NA	NA

* p < 0.05, Orenzia (ORN) 相較於安慰劑 (PBO) 或 MTX。
[†] p < 0.01, Orenzia 相較於安慰劑或 MTX。
[‡] p < 0.001, Orenzia 相較於安慰劑或 MTX。
[§] 95% 信賴區間 (CI): -4.2, 4.8 (根據預先定義的 -7.5% 非劣效性範圍)。
^a 10 mg/kg。
^b 根據體重範圍之劑量 [參閱用法用量 (2.1)]。
^c 主要臨床反應被定義為達到 ACR 70 反應持續 6 個月。
^d 請參考其餘關節發炎活性的額外說明文字。
^e 表格內列出依計畫書數據。意向治療 (ITT); 分別有 n = 736 以及 721 位接受 SC 與 IV Orenzia。

研究三、四與 SC-I 研究的各 ACR 反應條件項目結果列於表 5 內 (基期 [BL] 與 6 個月 [6 M] 的結果)。在 Orenzia 治療組患者中, ACR 反應標準的各個細項在 6 個月與 12 個月當中都比安慰劑組患者有較大的改善。

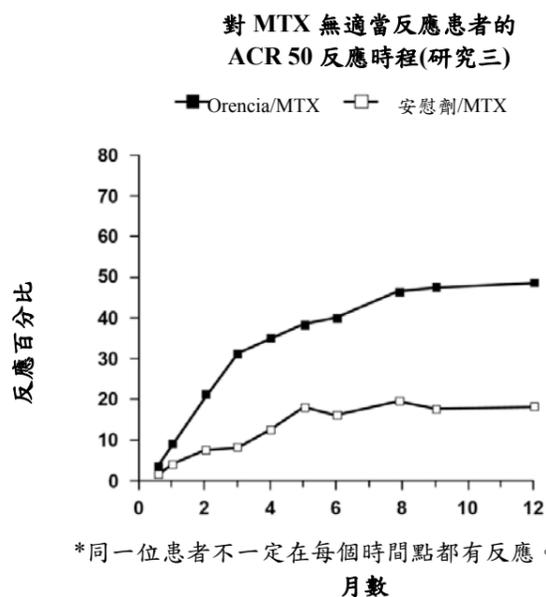
表 5: 6 個月時的 ACR 反應

細項 (中位數)	靜脈給藥				皮下給藥							
	對 Methotrexate (MTX) 無適當反應		對 TNF 阻斷劑 無適當反應		對 MTX 無適當反應							
	研究三		研究四		SC-I ^e 研究							
	ORN	PBO	ORN	PBO	ORN SC	ORN IV +MTX						
	+MTX	+MTX	+DMARDs	+DMARDs	+MTX	n=678						
	n=424	n=214	n=256	n=133	n=693							
觸痛關節總數 (0~68)	28	7 [‡]	31	14	30	13 [‡]	31	24	27	5	27	6
腫脹關節總數 (0~66)	19	5 [‡]	20	11	21	10 [‡]	20	14	18	4	18	3
疼痛 ^a	67	27 [‡]	70	50	73	43 [†]	74	64	71	25	70	28
患者整體評估 ^a	66	29 [‡]	64	48	71	44 [†]	73	63	70	26	68	27
殘障指數 ^b	1.75	1.13 [‡]	1.75	1.38	1.88	1.38 [‡]	2.00	1.75	1.88	1.00	1.75	1.00
醫師整體評估 ^a	69	21 [‡]	68	40	71	32 [‡]	69	54	65	16	65	15
CRP (mg/dL)	2.2	0.9 [‡]	2.1	1.8	3.4	1.3 [‡]	2.8	2.3	1.6	0.7	1.8	0.7

[†] p < 0.01, Orenzia (ORN) 相較於安慰劑 (PBO), 以自基線值的平均百分變化值為依據。
[‡] p < 0.001, Orenzia 相較於安慰劑, 以自基線值的平均百分變化值為依據。
^a 視覺類比量表: 0 = 最佳, 100 = 最差。
^b 健康評估問卷: 0 = 最佳, 3 = 最差; 20 個問題; 8 類: 穿著打扮、起立、吃東西、步行、衛生保健、伸手、抓握、活動。
^c SC-I 研究為一項非劣效性試驗。表格內列出依計畫書數據。

研究三中, 根據回診達到 ACR 50 反應的病患百分比如圖 1 所示。研究六中, Orenzia 組的時程與研究三類似。

圖 1: 根據回診時*達到 ACR 50 反應的病患百分比 (研究三)



*同一位患者不一定在每個時間點都有反應。

SC-I 研究中, 每次治療回診時 Orenzia 皮下 (SC) 與靜脈 (IV) 治療組內達到 ACR 50 反應的患者比例如下所示: 第 15 天 - SC 3%、IV 5%; 第 29 天 - SC 11%、IV 14%; 第 57 天 - SC 24%、IV 30%; 第 85 天 - SC 33%、IV 38%; 第 113 天 - SC 39%、IV 41%; 第 141 天 - SC 46%、IV 47%; 第 169 天 - SC 51%、IV 50%。

放射攝影反應

在研究三和研究六, 結構性關節損傷是以放射攝影評估, 並以 Genant 修訂的全部 Sharp 分數 (Genant-modified Total Sharp Score, TSS) 及其成分 - 侵蝕分數 (erosion score) 和關節間隙狹窄分數 (JSN) 相較於基期的分數變化來表示。如表 6 所示, 經過 12 個月的治療後, 與安慰劑/methotrexate 相比, Orenzia/methotrexate 在減緩了結構性損害的惡化。

表 6: 研究三^a 與研究六^b 的放射攝影變化

參數	Orenzia/M TX	安慰劑 /MTX	差異	P 值 ^d
研究三				
第一年				
TSS	1.07	2.43	1.36	<0.01
ES	0.61	1.47	0.86	<0.01
JSN 分數	0.46	0.97	0.51	<0.01
第二年				
TSS	0.48	0.74 ^c	-	-
ES	0.23	0.22 ^c	-	-
JSN 分數	0.25	0.51 ^c	-	-
研究六				
第一年				
TSS	0.6	1.1	0.5	0.04

^a 對 MTX 無適當反應的病患。
^b 未使用過 MTX 的病患。
^c 患者接受安慰劑/MTX 治療 1 年, 然後接受 Orenzia/MTX 治療 1 年。
^d 依據無母數共變異數分析 (ANCOVA) 模型。

在研究三的開放標記延伸研究中, 有 75% 起初隨機分到 Orenzia/methotrexate 組的患者和 65% 起初隨機分到安慰劑/methotrexate 組的患者在第 2 年接受了放射攝影評估。如表 6 所示, 到治療第二年, Orenzia/methotrexate 治療組患者結構性損害的惡化更形減緩了。用 Orenzia/methotrexate 治療 2 年以後, 51% 的患者沒有結構性損害的惡化, 其定義是 TSS 相較於基線值的變化是 0 或更小。有 56% 接受 Orenzia/methotrexate 治療的患者, 以及 45% 接受安慰劑/methotrexate 治療的患者在第一年病情未惡化。使用 Orenzia/methotrexate 治療的第二年, 疾病未惡化的患者比第一年更多 (65% 比 56%)。

身體功能反應與健康相關結果

身體功能的改善是以健康評估問卷殘障指數 (HAQ-DI) 來衡量的。以 HAQ-DI 而言, Orenzia 在研究二至五中相較於安慰劑, 以及研究六中相較於 methotrexate 更能展現自基期以來的改善。在 SC-I 研究中, 以 HAQ-DI 測量自基期的改善效果, 皮下與靜脈給藥在第 6 個月與長時間的改善效果相近。研究二與研究三的結果列於表 7。在研究五中相較於安慰劑, 以及研究六中相較於 methotrexate 也有類似結果。在研究二的開放標記期, 身體功能的改善維持了 3 年之久。

表 7: 健康評估問卷殘障指數 (HAQ-DI) 相較於基線的改善平均值

	對 Methotrexate 無適當反應			
	研究二		研究三	
	Orenzia ^a	安慰劑	Orenzia ^b	安慰劑
	+MTX	+MTX	+MTX	+MTX
	(n=115)	(n=119)	(n=422)	(n=212)
HAQ 殘障指數				
基線 (平均值)	0.98 ^c	0.97 ^c	1.69 ^d	1.69 ^d
第 1 年平均改善情形	0.40 ^{c***}	0.15 ^c	0.66 ^{d***}	0.37 ^d

^{***} p < 0.001, Orenzia 相較於安慰劑。
^a 10 mg/kg。
^b 根據體重範圍之劑量 [參閱用法用量 (2.1)]。
^c 健康評估問卷修訂版: 0 = 最佳, 3 = 最差; 8 個問題; 8 類: 穿著打扮、起立、吃東西、步行、衛生保健、伸手、抓握、活動。
^d 健康評估問卷: 0 = 最佳, 3 = 最差; 20 個問題; 8 類: 穿著打扮、起立、吃東西、步行、衛生保健、伸手、抓握、活動。

健康相關生活品質是以 SF-36 問卷評估的, 研究二、三、四是在 6 個月評估, 研究二與研究三在 12 個月又評估一次。在這些研究中, Orenzia 組在 SF-36 的 8 個範疇, 以及身體部分總和 (Physical Component Summary, PCS) 與心理部分總和 (Mental Component Summary, MCS) 都比安慰劑組有較大的改善。

16 包裝/儲存與處理

皮下注射

Orenzia[®] (abatacept) 皮下注射溶液為單劑、拋棄式預填充玻璃注射筒, 含邊緣延展器。第 I 型玻璃注射筒含有一個塗層瓶塞與固定的不銹鋼針頭 (5 斜面、29-號薄壁、1/2 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, 其外包裝為 1 支注射筒一組。

儲存

預填充注射筒內的 Orenzia 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。

USPI Sep 2011

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

- 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)。

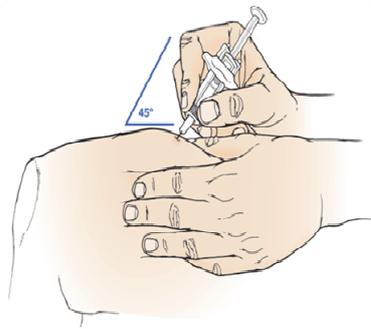


圖 H

- 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。

UltraSafe Passive® 是 Safety Syringes, Inc. 的註冊商標，所有商標為該公司之財產。