

# 恩博™ 凍晶注射劑

衛署菌疫輸字第 000713 號

本藥限由醫師使用

## 產品名稱

25 公絲恩博™ 凍晶注射劑

## 定性及定量組成

每一小瓶含有 25 公絲的 etanercept。

etanercept 為人類腫瘤壞死因子接受體 p75Fc 的融合蛋白質，經由基因工程技術獲自中國黃金鼠卵巢 (CHO) 之哺乳表現系統。etanercept 是一個嵌合體蛋白質的二聚體，是以基因工程融合細胞外人類腫瘤壞死因子接受體-2 (TNFR2/p75) 的配位體結合部位至人類 IgG1 的 Fc 部位。組成 etanercept 的 Fc 包含有 CH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub> 及鏈結部位，但不包括 IgG1 之 CH<sub>1</sub> 部分。etanercept 含有 934 個胺基酸，分子量約為 150 kilodaltons，其活性以測量其中 TNFα-調節 A375 細胞生長抑制能力作為標準。etanercept 的專一活性為 1.7x10<sup>6</sup> 單位/公絲。

賦形劑請見藥劑學特性一節。

**劑型** 供注射用的粉末，隨附供注射用的溶媒。

## 臨床特性

### 適應症

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

可以與 Methotrexate 併用，以治療對單獨使用 Methotrexate 無適當療效反應之病人。

亦適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 4 至 17 歲兒童的活動性多關節幼年型慢性關節炎。恩博™ 尚未對 4 歲以下的兒童進行試驗。

緩解乾癬關節炎活動期的症狀和病徵，單獨使用 Methotrexate 療效不足。

## 用法用量

恩博™ 的治療應在對類風濕性關節炎與乾癬性關節炎之診斷及治療有經驗的專科醫師監督下進行。

### 成人 (18-64 歲)

為達到最佳治療狀況，恩博™ 的建議使用劑量為 25 公絲 (溶解於 1 毫升的注射用水)，每週二次以皮下注射方式給予。對於類風濕性關節炎的病人，每週一次投與 25 公絲的劑量反應較慢且效果較差；對於乾癬性關節炎病人，除了使用劑量 25 公

絲、每週兩次的劑量以外，尚無其他劑量之研究報告。

### **老年病患 (≥65 歲)**

無需調整劑量，用法用量與 18-64 歲成人相同。

### **兒童及青少年 (≥4 歲至<18 歲)**

溶解 25 公絲恩博™ 於 1 毫升注射用水後，投與 0.4 公絲/公斤的劑量 (每次最大劑量達 25 公絲)，每週二次，以皮下注射給予，劑量間之投藥間隔為 3-4 天。

### **腎臟及肝臟功能受損病患**

無需調整劑量。

### **禁忌**

對本藥中的活性成分或任何賦形劑過敏者。

敗血症或有敗血風險者。

恩博™ 治療不可用於正處於感染中(包括慢性及局部感染)的病人。

### **特別警語與注意事項**

#### **感染**

上市後報告指出，使用恩博™ 曾發生嚴重的敗血症及感染 (致死的、危及生命的、需要住院或靜脈注射抗生素治療的)的報告 (見不良反應)。病人原有的疾病加上類風濕性關節炎會傾向於造成感染發生的可能性，而造成許多嚴重不良反應的發生。接受恩博™ 治療的病人如果發生新的感染，應予以嚴密的監測。**如果病人發生嚴重的感染，應中止恩博™ 治療。**醫師在考慮使用恩博™ 於具復發病史、有慢性感染病史、或容易感染的病人 (如晚期或難以控制的糖尿病) 時，應特別小心。

#### **過敏反應**

在臨床試驗中，發生與恩博™ 治療有關的過敏反應之報告極為常見。上市後報告中顯示，過敏反應包括血管性水腫、蕁麻疹以及其他嚴重反應。如果發生任何過敏反應，應立刻中止恩博™ 的治療，並給予適當處置。

#### **免疫抑制**

因為 TNF 可調節發炎及細胞免疫反應，所以包括恩博™ 在內的抗 TNF 治療，可能會影響宿主對抗感染及惡性瘤的作用。在上市期間，已有各種惡性腫瘤 (包括乳癌、肺癌與淋巴瘤) 之報告 (見不良反應)。在一個 49 位接受恩博™ 治療類風濕性關節炎病人的臨床實驗中，並未發現延遲性過敏抑制、免疫球蛋白濃度抑制或一系列反應細胞族群改變的證據。恩博™ 治療是否會影響惡性瘤與活性或慢性感染的發展及病因，尚屬未知。目前尚未評估恩博™ 使用於免疫抑制或慢性感染病人的安全性及有效性。

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

泡疹免疫蛋白之預防性治療。

### **疫苗接種**

活體疫苗不可與恩博™併用。目前尚無接受恩博™治療的病人在接受活疫苗接種後造成二次傳播感染的數據。必要時，建議幼年型慢性關節炎病人在接受治療前，若可能，應依據現行預防接種的基準，完成當時所需之所有免疫接種。

### **自體抗體的形成**

恩博™治療會造成自體免疫抗體的產生（見不良反應）。

### **血液性反應**

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

### **中樞神經系統失調**

罕有在以恩博™治療的病人發生中樞神經去髓鞘性失調的報告（見不良反應），不過與恩博™治療的關係目前尚不清楚。雖然目前尚未進行臨床試驗用以評估恩博™對於多發性硬化病人的影響，但是其他 TNF 拮抗劑作用於多發性硬化病人的臨床試驗結果顯示，會增加疾病的活性。因此建議在開立處方前，對於曾患有或最近發生中樞去髓鞘症狀的病患以及認為其罹患去髓鞘疾病風險增加的病人，應小心評估其危險及效益。

### **併用治療**

目前尚未建立恩博™併用其他改善疾病症狀的抗類風濕疾病用藥之長期安全性資料。

### **腎臟及肝臟功能受損病患**

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

### **充血性心臟衰竭**

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

### **與其他藥品與劑型之交互作用**

目前尚未對恩博™與其他藥品的交互作用進行正式的實驗。臨床實驗觀察結果顯

示，恩博™與糖皮質激素類 (glucocorticoids)、水楊酸類 (salicylates)及非類固醇類抗發炎劑 (NSAIDs)、麻醉劑及 methotrexate 不具交互作用。接受恩博™治療對病患免疫接種的影響目前尚無相關數據。請參見"疫苗接種"節內的建議。

### **懷孕與哺乳**

目前尚未有恩博™使用於懷孕婦女的研究。在大鼠及兔子的發育毒性實驗中，並未發現 etanercept 傷害大鼠胎兒或新生兒的證據。Etanercept 對分娩前後的毒性，以及對生殖力與一般生育力的作用，目前並無臨床前實驗數據。因此不建議使用恩博™於懷孕婦女，並應告知育齡婦女於治療期間不可懷孕。

### **使用於哺乳期間的婦女**

目前尚未知 etanercept 是否會分泌於人類乳汁中。由於免疫球蛋白 (常見於許多醫藥品) 會分泌於人類乳汁中，因此欲使用恩博™於哺乳期間的婦女時，應考量是否停止哺乳或停藥。

### **對開車及操作機器能力的影響**

目前尚未進行是否影響開車及操作機器能力的研究。

### **不良反應**

曾以 1,809 位類風濕性關節炎的病人進行雙盲、開放標示的臨床實驗，包括二個以安慰劑為對照組的試驗 (349 位病人接受恩博™治療及 152 位接受安慰劑)，以及一個以 methotrexate 活性對照組與恩博™組比較的實驗 (415 位病人接受恩博™治療及 217 位接受 methotrexate 治療)。病人因為不良反應而中止治療的比例在恩博™組與安慰劑組相同。但在活性藥品對照實驗中，methotrexate 組 (10%) 退出試驗的比例明顯較恩博™組為高 (5%)。此外，恩博™有 131 位乾癱性關節炎的病人參與 2 個雙盲、以安慰劑為對照組的試驗，以及一個開放標示之延伸實驗。

在雙盲之臨床試驗中，相較於安慰劑組，接受恩博™治療的病人注射部位反應為最常見之不良事件。以安慰劑為對照組的試驗中，類風濕性關節炎之病人 (349 位病人接受恩博™治療) 發生嚴重的不良事件的機率为 4%；相較之下，對照組 (152 位接受安慰劑) 的機率为 5%。在活性對照組比較實驗中，415 位接受恩博™治療的病人，發生嚴重不良事件的機率为 6%，而 217 位以 methotrexate 治療的對照組病人，其機率为 8%。

下列之不良反應是根據成人的臨床試驗與上市後報告。

在器官系統分類下，不良反應列於發生頻率(預期發生反應之病人數)之後，且依照下列分類：較常見(>1/10)；常見(>1/100, <1/10)；少見(>1/1000, <1/100)；較少見(>1/10,000, <1/1000)；罕見(<1/10,000)。

### **傳染與寄生：**

較常見：感染 (包括上呼吸道感染、支氣管炎、膀胱炎、皮膚感染) \*

少見：嚴重感染[包括肺炎、蜂窩組織炎、敗血性關節炎 (septic arthritis) 、敗血症]\*

血液與淋巴系統疾病：

少見：血小板減小症

較少見：貧血、白血球過低、全血球減少症\*

罕見：再生不良性貧血\*

#### **免疫系統疾病：**

常見：過敏反應（見皮膚與皮下組織疾病），形成自體抗體\*

較少見：嚴重的過敏/類過敏性反應（包括血管性水腫與支氣管痙攣）

#### **神經系統疾病：**

較少見：癲癇

中樞神經去髓鞘症狀，疑似多發性硬化症或局部去髓鞘症狀例如視神經炎與橫貫性脊髓炎（transverse myelitis）（見特別警語與注意事項）。

#### **皮膚與皮下組織疾病**

常見：搔癢

少見：血管性水腫、蕁麻疹

一般疾病與注射部位狀態：

較常見：注射部位反應（包括出血、淤傷、紅斑、皮膚癢、疼痛、腫大）

常見：發燒

#### **心臟疾病**

有鬱血性心臟衰竭惡化的報告（見特別警語與注意事項）。

\*見下段附加資料

### **附加資料**

#### **臨床試驗所報導之嚴重不良反應**

接受安慰劑、活性對照組與開放性試驗之恩博™治療的類風濕性關節炎、乾癬性關節炎病人中，所記載的嚴重之不良反應包括：惡性瘤（見下方）、感染、心臟衰竭、心肌梗塞、心肌缺氧、胸痛、昏厥、腦缺血、高血壓、低血壓、膽囊炎、胰臟炎、腸胃道出血、黏液囊炎、抑鬱症、呼吸困難、癒合異常、腎功能不全、腎結石、深部靜脈栓塞、肺栓塞、膜狀腎絲球腎病(glomerular nephropathy)、多發性肌炎、血栓性靜脈炎。

#### **惡性瘤**

以 1,809 位接受 48 個月恩博™治療的類風濕性關節炎病人進行的臨床實驗中，觀察到 32 個新產生的不同形式惡性瘤病例。這些在臨床試驗中觀察到的比例與發生率跟族群試驗的預估結果相似。以 131 位接受 6 個月以上恩博™治療的乾癬性關節炎病人進行的雙盲、安慰劑對照實驗中，沒有發現惡性瘤的病例；上市期間也有收到不同形式之惡性瘤病例（包括乳癌、肺癌與淋巴瘤）的報告（見特別警語與注意事項）。

#### **注射部位反應**

相較於安慰劑組，接受恩博™治療的病人注射部位反應的發生率較高（36%對9%）。注射部位反應一般都發生在第一個月，平均期間為 3 至 5 天。大多數接受恩

博™ 治療組病人的注射部位反應並無需接受治療，而接受治療的病人中，大都是接受皮質類固醇或口服抗組織胺治療。另外，某些病人發生回憶性注射部位反應，即前次注射部位與最近一次注射部位同時發生皮膚反應。這些反應一般是暫時性的，且治療期間不會再發。

## 感染

在臨床實驗中，在接受恩博™ 治療組及安慰劑組病人最常發生的感染是上呼吸道感染（“感冒”）及鼻竇炎。在以安慰劑為對照組的實驗中，安慰劑組病人發生上呼吸道感染的病人為 20%，在恩博™ 組有 26%。在一有類風濕性關節炎病人參與且以安慰劑為對照組的試驗中，長期觀察的計算結果顯示，安慰劑組病人每年的發生率為 0.68 件，而恩博™ 組病人每年的發生率為 0.82 件。在以安慰劑為對照組評估恩博™ 的實驗的觀察結果顯示，嚴重不良反應（致命的、具生命危險性的、需住院治療或靜脈注射抗生素治療者）的發生率並未增加。在以恩博™ 治療 48 個月的 1,809 位類風濕性關節炎病人中，曾觀察到有 143 件嚴重感染事件，舉例來說，包括膿腫（發生在許多部位）、菌血症、支氣管炎、滑囊炎、蜂窩組織炎、膽囊炎、腹瀉、憩室炎、心內膜炎（疑似）、腸胃炎、帶狀泡疹、腿部潰瘍、口腔感染、骨髓炎、腹膜炎、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、敗血性關節炎、鼻竇炎、皮膚感染、皮膚潰瘍、泌尿道感染、血管炎及傷口感染。在一以安慰劑為對照組的乾癬性關節炎試驗中，接受恩博™ 組與安慰劑組病人發生感染的比例並沒有差異，且在這些試驗中，接受恩博™ 治療的病人並沒有發生嚴重感染的案例。

使用恩博™ 的上市後監測亦有嚴重感染的報告。所報導的病原體包括細菌、分枝桿菌（包括結核菌）病毒與真菌。某些已有其他疾病的病人（糖尿病、鬱血性心臟衰竭、活動性或慢性感染病史），再加上他們本身的類風濕性關節炎，在開始恩博™ 治療的幾個星期內發生嚴重不良反應（見“警語與注意事項”節）。在敗血症的臨床實驗數據顯示，並未與類風濕性關節炎具相關性，因此認為恩博™ 治療可能會增加已具有敗血症病人的死亡率。

## 自體抗體

在多時間點測量病人的血清樣本中的自體抗體。評估類風濕性關節炎病人的抗核抗體（antinuclear antibody; ANA），新產生的陽性 ANA ( $\geq 1:40$ ) 之病人百分比，恩博™ 治療組的病人（11%）較安慰劑組（5%）為高。產生新的陽性抗雙股螺旋 DNA 抗體的病人百分比也較高（利用放射免疫分析法測得恩博™ 治療組為 15%，安慰劑組為 4%；以 Crithidia luculiae 分析法測得恩博™ 治療組為 3%，而安慰劑組為零）。與安慰劑組比較，恩博™ 治療組產生抗 cardiolipin 抗體的百分比增加。沒有病人產生類似紅斑性狼瘡或其他新的免疫疾病的臨床症狀。恩博™ 長期治療對免疫疾病的影響目前尚屬未知。

在上市後報告中，有病人（包括類風濕因子陽性的病人）罹患其他自體抗體與紅疹（經由臨床表現與活體組織顯示有亞急性狼瘡或盤型狼瘡存在）的報告。

## 全血球減少症與再生不良性貧血

有罹患全血球減少症與再生不良性貧血，甚至因而死亡的上市後報告（見特別警語與注意事項）。

## 實驗室評估報告

根據臨床研究的結論，除了小心的給予病人醫學處置與監測外，通常不需特別的實驗室評估。

## 在幼年型慢性關節炎病童的不良反應

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

在 69 位年齡在 4 至 17 歲幼年型慢性關節炎病人的臨床實驗報告中，所發生的嚴重不良反應包括水痘（具有治療後無後遺症的無菌性腦膜炎徵候症狀）（亦請見特別警語與注意事項）、胃腸道炎、抑鬱症/人格異常、皮膚潰瘍、食道炎/胃炎、A 型鏈球菌敗血性休克、第 I 型糖尿病、軟組織及手術後傷口感染。在試驗的三個月（第一部分，開放性試驗），接受恩博™ 治療的 69 位幼年型慢性關節炎病人有 43 位（62%）曾發生感染現象，發生率與嚴重度與完成 12 個月開放性延長試驗的 58 位病人相似。在幼年型慢性關節炎病人發生感染的型式通常是輕微的，且與門診兒童病患所常見的不良反應具一致性。在幼年型慢性關節炎病人的其他不良反應之形式與發生率，與接受恩博™ 治療的成年類風濕性關節炎病患的臨床試驗所觀察之結果相似，且大部分是輕微的。接受三個月恩博™ 治療的 69 位幼年型慢性關節炎病人所發生的嚴重不良反應較 349 位成年類風濕性關節炎病患為常見，這些反應包括頭痛（19% 的病人，每年每個病人 1.7 件），噁心（9%，每年每個病人 1.0 件），腹部疼痛（19%，每年每個病人 0.74 件）及嘔吐（13%，每年每個病人 0.74 件）。

## 過量

在類風濕性關節炎病患的臨床試驗中，並未觀察到本藥與劑量限制有關的毒性作用。目前所評估的最高劑量為接受 32 mg/m<sup>2</sup> 靜脈注射起始劑量後，接著每星期二次皮下注射 16 mg/m<sup>2</sup> 的劑量。有一個類風濕性關節炎的病患錯誤的自我皮下注射恩博™ 62 公絲的劑量，每週二次，持續三個星期，不過並未產生不良反應。目前恩博™ 尚無解毒劑。

## 藥理學特性

### 藥效學特性

藥理治療學分類：選擇性免疫抑制劑。

*ATC Code: L04AA11*

腫瘤壞死因子 (TNF) 是類風濕性關節炎發炎步驟中的一種主要的細胞激素 (cytokine)。TNF 濃度的評估也可從乾癬性關節炎病人的滑液與乾癬斑取得。Etanercept 為 TNF 結合到細胞表面接受體的競爭性抑制劑，因而抑制 TNF 的生物活性。TNF 及淋巴毒素(lymphotoxin)是造成發炎的 cytokine 前驅物質，分別結合在二

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

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

### 作用機轉

類風濕性關節炎的許多關節病因與發炎前驅物質及 TNF 控制連鎖反應有關。Etanercept 的作用機轉被認為是會競爭性抑制 TNF 結合到細胞表面 TNFR，造成 TNF 生物性的不活化，以防止 TNF 調節的反應。Etanercept 亦可能會調節被 TNF 誘發 (或調節) 的更下游分子 (如：cytokines、附著分子或蛋白酵素) 所控制的生物反應。

### 臨床試驗

曾以隨機分配、雙盲，以安慰劑為對照組的臨床試驗進行恩博™ 的有效性評估。此試驗納入 234 位具有活動性類風濕性關節炎的病人，這些病人年齡≥18 歲，並且至少曾接受一種 (不超過四種)改善疾病狀態的抗類風濕性疾病藥品 (DMARDs；如：hydroxychloroquine、口服或注射金 (gold)、methotrexate、azathioprine、D-penicillamine、sulphasalazine)治療失敗，具有≥12 個疼痛的關節，≥10 個腫脹的關節，或是紅血球沉降率≥28 mm/hr，C-反應性蛋白質> 2.0 mg/dl，或清晨僵硬≥45 分鐘。每週二次皮下注射 10 公絲或 25 公絲恩博™ 或安慰劑，連續六個月，這個控制的試驗，採用美國類風濕性疾病學學院 (ACR) 反應標準來評估類風濕性關節炎改善的百分比。主要研究目標的 ACR20 反應在第三個月時達成。前三個月對預先的特定標準缺乏有效性的無反應受試者，同意其早期退出試驗，且被認定為治療失敗者。依據定義，達到 ACR 20 反應為病人感受到他們的疼痛關節數及腫脹關節數有 20% 的改善，並加上下列五項標準至少有三項有≥20% 的改善：(1)病人的疼痛評估；(2)病人的總體性評估；(3)醫師總體性評估；(4)病人功能不良的自我評估；(5)急性期反應 (紅血球沉降速度或 C-反應性蛋白質)。ACR 50 及 70 的定義採用相同的標準，只是改善程度分別為 50% 或 70%。

在第三及第六個月觀察的結果如下，以恩博™ 治療病人的 ACR 20 及 50 反應較大：

ACR 反應		
反應	安慰劑 (n=80)	<sup>a</sup> 恩博™ (n=78)
(病人百分比)		
<u>ACR 20</u>		
第三個月	23%	62% <sup>b</sup>



第六個月	11%	59% <sup>b</sup>
<u>ACR 50</u>		
第三個月	8%	41% <sup>b</sup>
第六個月	5%	40% <sup>b</sup>

a: 每週兩次皮下注射 25 公絲恩博™。

b:  $p \leq 0.01$ ，恩博™ 比安慰劑。

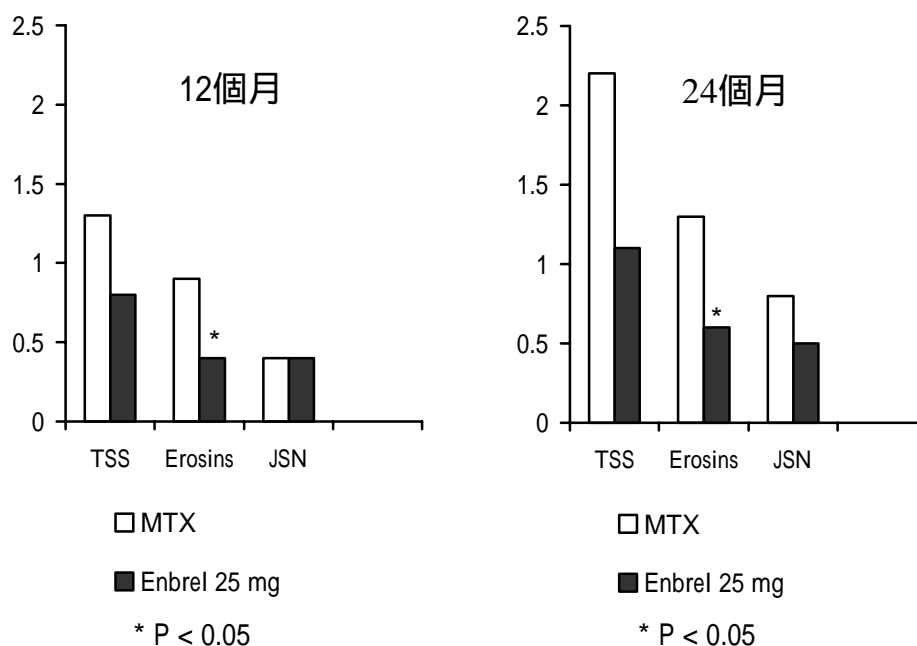
約有 15% 的受試者在以恩博™ 治療的第三及第六個月時達到 ACR 70 反應，相較之安慰劑組只有低於 5% 的比例。在以恩博™ 治療的病人之臨床反應一般出現在開始治療後 1 至 2 個星期，而且幾乎都發生在三個月內，並可從劑量反應曲線得知。投與 10 公絲劑量的結果介於安慰劑及 25 公絲劑量之間。對於所有 ACR 標準及其他非 ACR 反應標準之類風濕性關節炎疾病的測量結果（如清晨的僵硬），在所有的項目中，恩博™ 治療組皆明顯優於安慰劑組。在試驗期間，每三個月進行健康評估問卷調查（HAQ），調查項目包括功能不良、生命力、精神健康狀態、一般健康狀態及與關節炎有關的健康狀態次項目。在第三個月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

另外的隨機分配、有控制的、雙盲試驗，以與第一個試驗相同的標準評估 180 位病人。以每週二次皮下注射 0.25 mg/m<sup>2</sup>、2 mg/m<sup>2</sup> 及 16 mg/m<sup>2</sup> 劑量之恩博™，連續三個月，可於受試者觀察到與劑量具相關性的 ACR 20 反應，有 75% 受試者對最高劑量具有反應（16 mg/m<sup>2</sup> 恩博™）。

第三個隨機分配，盲性，以 X 光照片之活性控制研究評估作為研究目標，在 632 位從未接受過 methotrexate 治療的活動性類風濕性關節炎病人（病期 < 三年），比較恩博™ 與口服 methotrexate 的治療效益。納入試驗的病人必須有 >12 個疼痛關節，>10 個腫脹關節，有 ESR >28 mm/hr、CRP >2.0 mg/dL 或清晨僵硬 >45 分鐘中任一種現象。每週二次皮下注射 10 公絲或 25 公絲的恩博™，持續 24 個月。在試驗的前面八週，methotrexate 的劑量由每週 7.5 公絲增加到每週 20 公絲，並持續至 24 個月。25 公絲恩博™ 的臨床改善效果與前二個試驗所觀察到的結果相同，亦維持到 24 個月。在投藥前，病人具有中等程度的功能不良，平均 HAQ 分數在 1.4 至 1.5 之間。以 25 公絲恩博™ 治療 12 個月後可獲得實質上的改善，約 44% 病人的 HAQ 分數可達成正常值（少於 0.5）。這些效益仍可維持到試驗的第二年。

在這個試驗中，關節結構性的傷害以 X 光攝影評估，並以外觀總分（Total Sharp Score; TSS）及其分項侵蝕性分數及關節間隙狹窄分數（JSN）的改變呈現結果。在實驗開始及第 6、12、24 個月時進行手部/腕部及足部 X 光攝影。投與 10 公絲恩博™ 劑量對結構性傷害的作用，皆小於投與 25 公絲劑量。在 12 個月與 24 個月的試驗期間，25 公絲的恩博™ 在侵蝕性分數方面明顯較 methotrexate 為佳。25 公絲恩博™ 與 methotrexate 在 TSS 及 JSN 方面無統計上的差異。試驗結果請見下圖。

#### 24 個月期間的 X 光攝影結果



在中止恩博™治療後，關節炎的症狀通常會在一個月內復發。

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

### 多關節性幼年型慢性關節炎

以納入 69 位患有不同起始形態的多關節性幼年型慢性關節炎病童為受試者的二部分試驗，評估恩博™的安全性及有效性。年齡在 4 至 17 歲之間，具中度至重度活動性多關節性幼年型慢性關節炎，對 methotrexate 不具反應性或不耐受的病童被納入試驗。病人仍持續接受穩定劑量的單一種非類固醇抗發炎藥與/或 prednisone 治療 (<0.2 mg/kg/day 或最大劑量 10 公絲)。第一部分所有的病人皆每週接受二次 0.4 mg/kg (每次最大劑量為 25 公絲) 恩博™皮下注射。第二部分則是將接受恩博™治療後第 90 天具有臨床反應的病童，隨機分配為繼續接受恩博™治療組或接受安慰劑組，持續四個月，以評估疾病狀態。使用 JRA 改善定義 (Definition of Improvement; DOI)，以六項 JRA 核心標準中至少三項有≥30%改善及在六項中少於一項有≥30%惡化，包括發病關節數，運動的限制、醫師及病人(或父母)總體性的評估、功能性評估及紅血球沉降速率 (ESR)。病情擴大之定義為 JRA 核心標準中有一項產生≥30%的惡化及六項 JRA 核心標準中沒有超過一項產生≥30%的改善，以及至少具有二個發病的關節。

在第一部分的試驗，69 位病人中有 51 位 (74%)產生臨床上的反應，並進入第二部

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

對於多關節性幼年型慢性關節炎病人在開始恩博™治療三個月後沒有藥物反應者，目前並尚無評估持續使用恩博™治療或併用 methotrexate 治療作用的試驗。

### 成人乾癬性關節炎

以一隨機、雙盲、以安慰劑為對照組的研究，進行恩博™的有效性評估。此試驗納入 205 位具有活動性乾癬性關節炎的病人 (三個以上關節腫大且三個以上關節疼痛)，這些病人年齡介於 18 歲到 70 歲之間，並且下列的形式中至少具有一種：(1) 侵犯遠端指骨間關節 (2) 多處關節侵犯 (無類風濕性結節且出現乾癬)(3) 關節炎性磨損 (arthritis mutilans)(4) 不對稱型乾癬性關節炎；或 (5) 類似脊椎炎之僵直；且病人之斑狀乾癬直徑需≥ 2 公分。病人曾接受下列藥物治療的比例為：NSAIDs (86%)、DMARDs (80%) 與：皮質類固醇 (24%)。目前正使用 MTX 治療的病人 (持續兩個月以上)，可以每週≤ 25 公絲的劑量繼續治療。每週兩次皮下注射 25 公絲的恩博™(根據類風濕性關節炎之劑量研究)或安慰劑，連續六個月。

其結果以病人達到 ACR20, 50,70 反應的百分比以及依據乾癬性關節炎藥物反應改善標準 (PsARC) 的百分比表示，結果列於下表中：

#### 在以安慰劑為對照組的試驗中，乾癬性關節炎病人的反應

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

a: 每週兩次，靜脈注射恩博™ 25 公絲

b: p < 0.001, 恩博™ vs. 安慰劑組

c: p < 0.01, 恩博™ vs. 安慰劑組

在服用恩博™的乾癱性關節炎病人中，前四週的臨床反應明顯，且治療的六個月期間效果持續。在疾病活性的所有測量中，恩博™治療組明顯由於安慰劑組 ( $P < 0.001$ )，且併用 methotrexate 與無併用 methotrexate 的藥物反應相近。使用 HAQ 量表的殘疾程度來評估乾癱性關節炎病人在每個時間點的生活品質，發現使用恩博™治療的乾癱性關節炎病人，與對照組比較 ( $P < 0.001$ )，在每個時間點皆有明顯的改善。由於參與研究的病人數太少，所以沒有足夠的數據顯示恩博™有治療類僵直性關節炎之乾癱性關節病變的療效。

### 恩博™的抗體

在以安慰劑為對照組的臨床試驗中，在 96 位類風濕性關節炎病人之外的四位接受每週二次每次 25 公絲恩博™治療達三個月的病人中測得恩博™的抗體（非中和性）。在以活性藥品為對照組的臨床試驗中，400 位接受 etanercept 治療的病人中有 11 位 (2.8%) 至少有一項為陽性反應，但是這些病人中沒有一位對中和性抗體測試呈陽性反應。在幼年型慢性關節炎(JCA)的病人所觀察到的結果與接受恩博™治療的成年病患相似。檢驗 98 位乾癱性關節炎病人，以恩博™治療達六個月期間，沒有測得恩博™的抗體。雖然上述的使用經驗並不能排除可能發生的臨床表現，但是目前並未觀察到與抗體產生有關的臨床反應或不良反應。

### 藥動學特性

Etanercept 的血清中濃度以 ELISA 方法測定，此法可檢測出與 ELISA 反應之代謝物及原型成分。

Etanercept 皮下注射後，於注射部位緩慢吸收，在投與單次劑量後約 48 小時可達最高血中濃度。絕對生體可用率為 76%。每週投藥二次，所達到的穩定狀況濃度約為單次投與後的二倍。在健康志願者單次皮下注射 25 公絲恩博™的平均最高血清濃度為  $1.65 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ ，平均濃度曲線下面積為  $235 \pm 96.6 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 。劑量反應比例尚未正式進行評估，但是觀察在投藥劑量範圍內的廓清率，並未發現明顯的飽和現象。

Etanercept 的濃度與時間分佈曲線為雙指數曲線。Etanercept 的分佈體積中間值為 7.61。穩定狀態的分佈體積為 10.41。Etanercept 在身體的清除率緩慢，半衰期長，約為 70 小時。類風濕性關節炎病患的廓清率約為每小時 0.066 公升，較健康志願者的每小時 0.11 公升略低。

雖然在投與放射線標定之 etanercept 於病患及健康志願者後，可於尿液中可測得排除之放射性活性，但是並未觀察到急性腎臟或肝臟衰竭病人有較高的 etanercept 血中濃度，因此對於腎臟或肝臟功能受損的病人，無需調整 etanercept 的劑量。在男性與女性的藥動學性質並無不同。

Methotrexate 不影響 etanercept 的藥動學性質。恩博™對 methotrexate 在人類的藥動學之影響，目前尚未進行研究。

### 老年病患

Etanercept 的血清濃度對老年病患的影響曾以族群的藥動學分析進行研究。年齡在

65 至 87 歲病人的廓清率及量，與年齡低於 65 歲的病人相近。

### **多關節性幼年型慢性關節炎病患**

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

### **臨床前安全試驗數據**

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

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

### **藥劑學特性**

#### **賦形劑**

粉末：甘露醇(mannitol)、蔗糖和 trometamol。

溶劑：注射用水。

#### **不相容性**

目前尚未進行不相容性之研究，因此本藥不可與其他藥品混合使用。

#### **架儲期**

3 年。

置備完成之溶液應立即使用（即儲存在 2°C-8°C，需在六小時內使用）。

#### **儲存之特別注意事項**

儲存在 2°C-8°C。不可冷凍。

#### **包裝之材料及成份**

有塑膠塞蓋、鋁箔封條及輕彈即開蓋子的透明玻璃小瓶（4 毫升、第 I 型玻璃）。

恩博™有含有注射用水的預充填針筒，此針筒為第 I 型玻璃。

每一包裝中含有四個恩博™玻璃小瓶、四個預先充填注射用水的注射針筒、八個針頭和八塊酒精棉。

## **使用及操作說明**

25 公絲之恩博™ 以 1 毫升注射用水調配。恩博™ 不含有抗菌的防腐劑，因此以注射用水備置的溶液應儘速使用，且調配後不得超過六個小時。

任何未使用的藥品或廢棄物應依當地規定拋棄。

**製造廠名,地址 : Boehringer Ingelheim Pharma KG,Brikendorfer Strasse 65,D-88397  
biberach an der Riss,Germany**

**包裝廠名地址 : Wyeth Laboratories,New Lane,Havant,Hampshire PO9 2NG,United  
Kingdom**

**藥商名稱 : 美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司**

**藥商地址 : 台北市健康路 156 號 8 樓**

**電話 : ( 02 ) 27655678**