恩博 TM 針筒裝注射劑 25 毫克
Enbrel 25 mg solution for injection in pre-filled syringe

衛署菌疫輸字第 000851 號
本藥限由醫師使用

特殊警語

可能會增加侵入性黴菌感染之風險。
兒童及青少年使用抗腫瘤壞死因子製劑 (anti-tumor necrosis factor (TNF agents) (etanercept) 可能會增加淋巴癌 (lymphoma)及其他癌症風險。

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每一針筒裝注射劑含有 25 毫克的 etanercept。
每支劑量分配器卡匣的注射劑含有 25 毫克的 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。

1.2 賦形劑

Sucrose
Sodium chloride
L-Arginine hydrochloride
Sodium phosphate monobasic dihydrate
Sodium phosphate dibasic dihydrate
Water for Injection

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

該溶液為澄清、無色至淡黃色或淡棕色（請見 14）。

2. 適應症

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。

適用於先前未使用 methotrexate 治療之成人中度至重度活動性類風濕性關節炎。這些病人的 X 光檢查顯示，本品可以減緩疾病造成的關節結構性受損。

適用於 methotrexate 治療無效或無法耐受的 2 歲以上兒童及青少年的活動性多關節幼年型慢性關節炎。尚未對不足 2 歲的兒童進行試驗。

適用於對疾病緩解型抗風濕性藥物無療效之成人活動性與進行性乾癬性關節炎。

治療活動性僵直性脊椎炎。

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 (Non-radiographic axial spondyloarthritis，簡稱 nr-axSpA)，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

適用於對其他全身性治療（包括 cyclosporine、methotrexate 或光化療法（PUVA））無效、有禁忌或無法耐受之中度至重度乾癬成人病人（參見 12 節）。

適用於對其他全身性治療或光化療法無法有效控制或無法耐受之 6 歲以上兒童及青少年的重度乾癬。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

恩博的治療應在有經驗的專科醫師監督下進行對類風濕性關節炎、幼年型慢性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎、乾癬或幼年乾癬之診斷及治療。

成人（18-64 歲）

類風濕性關節炎

恩博的建議劑量為每次 25 毫克，每週二次。亦可以每週給予一次 50 毫克的方式治療，同樣具有可靠的療效與安全性（參見 12 節）。

乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎與無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

恩博的建議劑量為 25 毫克，每週二次。也可以每週給予一次 50 毫克的方式治療。

針對上述所有適應症，現有資料顯示通常會在 12 週內達到臨床反應。此時間內無反應病人，應審慎考量是否適合繼續治療。

乾癬

恩博的建議劑量為 25 毫克，每週二次，但亦可每週給予一次 50 毫克的方式治療。亦可選擇先以每週兩次給予 50 毫克，持續給予達 12 週後，再調整為 25 毫克，每週二次，或每週給予一次 50 毫克的方式治療。應持續（最多 24 週）恩博的治療以達到症狀緩解。若病人使用 12 週後對藥物沒有反應則應停藥。

如以恩博再度治療，應遵照上述之用法用量治療。其劑量應為 25 毫克，每週兩次，但亦可每週給予一次 50 毫克的方式治療。

給藥方式

恩博採皮下注射方式給藥 (參見 14 節)。

劑量分配器卡匣的全部內容物(藥物劑量強度 25 毫克對應 0.5 毫升) 應使用 SMARTCLIC 注射裝置(恩博緻能注射儀)給藥，且僅供皮下注射。適當的注射部位包含腹部、大腿上部，或僅可由照護者注射於上臂外側。

恩博劑量分配器卡匣裝注射溶液的設計為搭配 SMARTCLIC 裝置提供單次使用。在給予病人適度的注射技術訓練後，如經其醫師判定可行，病人就可用 SMARTCLIC 裝置與單次使用劑量分配器卡匣自行注射，並視需要接受醫療追蹤。醫師應與病人討論哪一種注射選項最適合。

完整用藥指示請參見第 14 節「使用說明」及 SMARTCLIC 隨附的使用者指南。

如果忘記投藥
如果忘記投藥，應在想起時立即投藥，除非下一次預定的投藥時間是在隔天；在這種情況下，應該跳過錯過的劑量，然後在平常的時間繼續投藥。如果直到下一次投藥時間才記得，請不要施用雙倍劑量（同一天投藥兩次）以彌補忘記的劑量。

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。

3.3 特殊族群用法用量
腎臟及肝臟功能受損病人
無需調整劑量。

老年人
無需調整劑量。用法用量與 18-64 歲成人相同。

兒童
此劑型的恩博為一單次使用針筒，適用於體重 62.5 公斤或以上的病人。另有凍晶注射劑小瓶(調配後濃度為 25 毫克/毫升)，適用於所需劑量小於 25 毫克的病人使用。體重 62.5 公斤或以上的病人可接受固定劑量針筒裝注射劑或劑量分配器卡匣給藥。

恩博對不足 2 歲之兒童的安全性和療效尚未確立。
尚無資料。

<u>活動性多關節幼年型慢性關節炎 (2 歲以上)</u>
投與 0.4 毫克/公斤的劑量 (每次最大劑量為 25 毫克)，每週二次，皮下注射，劑量間之投藥間隔為 3-4 天；或 0.8 毫克/公斤的劑量 (每次最大劑量為 50 毫克) ，每週一次。病人在使用四個月後沒反應則應考慮停藥。

針對 2 到 3 歲的兒童沒有進行正式的臨床試驗。然而從紀錄中病人有限的安全性資料說明在每週每公斤使用皮下注射 0.8 毫克的 2 到 3 歲兒童之安全性是相似於四歲以上的兒童和成年人。**(**參見 12 節）

恩博並不適用於未滿 2 歲的活動性多關節幼年型慢性關節炎。

<u>幼年乾癬(6 歲以上)</u>
投與 0.8 毫克/公斤的劑量 (每次最大劑量為 50 毫克)，每週一次，至多 24 週。如果病人使用 12 週後對藥物沒有反應，則應停藥。

如以恩博再度治療，應遵照上述之用法用量治療。其劑量應為 0.8 毫克/公斤的劑量 (每次最大劑量為 50 毫克)，每週一次。

恩博並不適用於未滿 6 歲的幼年乾癬。

4. 禁忌
對本藥中的活性成分或任何 1.2 節所列之賦形劑過敏者。
敗血症或有敗血症危險者。
恩博的治療不可用於有活動性感染 (包括慢性及局部感染) 的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

感染

在開始接受恩博治療前、治療期間及治療後，都應為病人進行感染症的篩選；etanercept 的平均排除半衰期約為 70 小時（範圍為 7-300 小時不等）。

使用恩博曾發生嚴重的感染、敗血症、結核病、或伺機性傳染包括侵入性黴菌感染的疾病、李斯特菌病與退伍軍人症（參見 8.1）。這些感染是由細菌、分枝桿菌、黴菌、病毒與寄生蟲（包含原蟲）所引起。在某些案例，某些特殊黴菌與其他伺機感染尚未被診斷出來，而導致延誤治療，有時甚至死亡。在評估病人的感染情況時，亦需考慮病人其他伺機性感染(例如:暴露於地區黴菌病)的風險。

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。慢性感染病人使用恩博的安全性與療效尚未評估，所以醫師在考慮使用恩博於有復發性或慢性感染病史或有潛在因素而容易感染的病人 (如血糖失控或不易控制的糖尿病人) 時，應特別小心。

結核病

曾有病人使用恩博後感染包括栗粒狀結核病及病灶在肺部以外的結核病。

所有病人在接受恩博治療前都應先進行活躍型與非活躍型（潛伏性）結核病的篩檢，這項評估的內容包括個人的結核病詳細病史、可能的接觸病史、過去及/或現在接受免疫抑制劑治療的經過等，並建議病人應先接受適當的結核病篩選檢查，例如結核菌素皮膚測試及胸部X光檢查（依病人生活所在當地衛生主管機關建議決定是否所有的病人都要安排完整的結核病篩檢檢查）。接受結核菌素皮膚篩檢時，可能會出現偽陰性的結果，尤其發生於有嚴重疾病或免疫機能不全的病人。

恩博禁止使用於活躍型結核病人；非活躍型（潛伏性結核病人）則應在開始恩博療程前，先接受經衛生主管機關認可的抗結核病藥物治療，以控制其非活躍型結核病，並對於結核病人使用恩博的利弊，應先進行審慎的評估。

病人在使用恩博治療期間，若有出現疑似結核病病徵時（例如持續性咳嗽、體力耗損/體重減輕、輕微的發燒等），這些病人都應立即尋求醫療協助。

B 型肝炎活化

已有先前曾感染 B 型肝炎病毒(HBV)並同時接受恩博等 TNF 拮抗劑治療的病人，發生 B 型肝炎活化的案例報告，這些案例包括 B 型肝炎核心抗體 (anti-HBc) 陽性但 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陰性的病人。在開始以恩博治療前，病人應先接受 B 型肝炎篩檢。對於確認為 HBV 感染病人，建議諮詢有 B 型肝炎治療經驗的醫師。以恩博治療先前曾感染 B 型肝炎病毒的病人時，應謹慎留意病人的狀況。在整個治療期間以及治療結束後數個月，應監測病人 B 型肝炎病毒活化的症狀與徵兆。目前尚無對 B 型肝炎病人同時使用抗病毒療法及 TNF 拮抗劑治療的相關數據。病人發生 HBV 感染時，應停止使用恩博，並開始給予有效的抗病毒治療及適當的支持療法。

C 型肝炎的惡化

曾有 C 型肝炎病人接受恩博治療時，發生 C 型肝炎病情惡化的案例報告。有 C 型肝炎病史的病人使用恩博時應小心。

與 anakinra 合併治療

相較於單獨使用，恩博與 anakinra 併用會增加嚴重感染與嗜中性白血球減少症的風險。兩種藥物的結合臨床上未顯示增加療效，所以不建議恩博與 anakinra 併用（參見 7 與 8.1 節）。

與 abatacept 合併治療

在臨床試驗中，abatacept 與恩博合併使用會導致嚴重副作用的發生率增加。兩者併用尚未證實可增加臨床效益，因此並不建議兩者併用 (參見 7 節)。

過敏反應

常見與恩博治療的過敏反應報告，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。

預先充填的注射針筒之針頭蓋含有乳膠（乾燥的天然橡膠），當配製者或恩博使用者已知或可能為橡膠過敏病人時，會引起過敏反應。

劑量分配器卡匣的針頭蓋含有乳膠（乾燥的天然橡膠），當配製者或恩博使用者已知或可能有橡膠過敏時，可能會引起過敏反應。

劑量分配器卡匣的針筒裝注射劑針頭套含有乳膠（乾燥的天然橡膠）。若要處理針頭套者或要使用恩博者已知或可能有橡膠過敏時，病人或照護者應在用藥前先聯絡其醫師或醫療專業人員。

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腫瘤的作用。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。

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。

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。

惡性腫瘤及淋巴組織增生疾病

實體及造血惡性腫瘤

在恩博上市期間，已有各種不同的惡性腫瘤（包括乳癌、肺癌與淋巴癌）之案例報告（參見 8.1 節）。

在 TNF 拮抗劑的對照性臨床試驗中，接受 TNF 拮抗劑治療並出現淋巴癌的發生率高於對照組。但實際上淋巴癌的發生率極少，且對照組的追蹤期相對較短。在上市後，使用 TNF 拮抗劑的病人曾有發生白血病的報導。對於長期存在活躍型發炎疾病的類風濕性關節炎病人，其發生淋巴瘤及白血病的基礎風險會增高。

依目前對 TNF 拮抗劑特性的了解，亦不能排除病人接受 TNF 拮抗劑治療可能發生罹患淋巴癌、白血病或其他造血或實體惡性腫瘤的風險。對於曾罹患惡性腫瘤病人考慮使用 TNF 拮抗劑或罹癌病人當考慮持續使用時應小心。

在上市後，曾有兒童、青少年與青年 (至多 22 歲)使用 TNF 拮抗劑(起始治療的年紀等於或小於 18 歲)包括恩博罹患惡性腫瘤，有些導致死亡的報導。有一半案例是淋巴瘤，其他是

各種不同惡性腫瘤, 包括因免疫抑制而引起的罕見惡性腫瘤。兒童與青少年使用 TNF 拮抗劑而引發惡性腫瘤的風險不可排除。

皮膚癌

使用 TNF 拮抗劑的病人曾有罹患黑色瘤及非黑色瘤皮膚癌的報導。在上市後，曾有使用恩博的病人罹患牟克耳氏細胞瘤 (Merkel cell carcinoma)的報導。對於所有使用恩博的病人，特別是有罹患皮膚癌風險的病人，建議應定期作皮膚檢查。

綜合對照性臨床試驗的結果發現，使用恩博的病人比對照組病人，特別是乾癬病人，發生非黑色瘤皮膚癌的案例較多。

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體疫苗接種後造成二次傳播感染的數據。在一項共有 184 位乾癬性關節炎病人參與的雙盲對照性隨機臨床試驗中，以恩博治療第 4 週時，同時給予病人接種一劑多價性的肺炎鏈球菌多醣類疫苗。在這試驗中，大部分乾癬性關節炎病人接受恩博治療的病人 B 細胞都能對肺炎鏈球菌多醣類疫苗產生有效的免疫反應，但相對未接受恩博治療的病人，接受恩博治療的病人產生的整體免疫效價稍微偏低，另有少數病人的效價則比未接受恩博治療的病人高出 2 倍。目前仍不清楚這項臨床試驗代表的意義。

自體抗體的形成

恩博治療可能會造成自體免疫抗體的產生 (參見 8.1 節)。

血液反應

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。因此使用恩博於先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，應中止恩博治療。

神經系統失調

罕見在以恩博治療的病人發生中樞神經去髓鞘性失調的案例報告 (參見 8.1 節)。此外，也有罕見末梢去髓鞘多發性神經病變 (包括 Guillain-Barré 症侯群、慢性發炎去髓鞘多發性神經病變、去髓鞘多發性神經病變與多病灶運動神經病變)。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於曾患有或最近發生去髓鞘症狀的病人時，應小心評估其風險及效益。

併用治療

以類風濕性關節炎病人為對照組之二年期臨床試驗，恩博與 methotrexate 合併治療並無預期外的安全性發現，且恩博與 methotrexate 合併使用的安全性資料與單獨使用恩博、methotrexate 的試驗報告相似。兩者合併使用的安全性評估長期試驗則持續進行中。目前尚未建立恩博併用其他疾病緩解型抗風濕性藥物之長期安全性資料。

尚無恩博與其他全身性治療或光照治療併用於治療乾癬之長期安全性資料。

腎臟及肝臟功能受損病人

依據藥動學資料（參見 11 節），對於腎臟或肝臟功能不良的病人無需調整劑量。對於這些病人的臨床上使用經驗目前仍有限。

充血性心臟衰竭（鬱血性心臟衰竭）

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(congestive heart failure)惡化的上市後案例報告(包含具有與不具有鑑別誘發因子)。也有一些新發作的充血性心臟衰竭的罕見（<0.1%）報告，包括沒有已知預先存在心血管疾病的病人。其中一些病人為 50 歲以下。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。

酒精性肝炎

在 48 位使用恩博或安慰劑治療中到重度酒精性肝炎之住院病人的第二期隨機安慰劑為對照臨床試驗發現,恩博不具治療效果,同時使用恩博的病人,其死亡率在 6 個月後會有意義地增高。因此，恩博不應用於治療酒精性肝炎。醫師使用恩博治療同時亦罹患中到重度酒精性肝炎病人應小心。

韋格氏肉芽腫（Wegener's Granulomatosis）

在一項臨床對照試驗中，有 89 位病人除了以標準療程（包括以皮質類固醇及 cyclophosphamide 或 methotrexate 等藥物）治療外，並再接受恩博治療，平均療程為 25 個月；研究結果顯示恩博對韋格氏肉芽腫並不具有療效；此外，病人接受恩博治療而發生各種非皮膚性惡性腫瘤的機率明顯高於對照組。因此不建議罹患韋格氏肉芽腫的病人接受恩博治療。

糖尿病病人之低血糖

曾有報導接受糖尿病治療的病人使用恩博發生低血糖的報導，因此，對於某些糖尿病病人需要降低降血糖藥的劑量。

鈉含量

本藥品每劑量單位的鈉含量低於 1 毫莫耳（23 毫克）。可以告知低鈉飲食的病人，本藥物基本上屬「無鈉」。

5.3 操作機械能力

恩博對開車及操作機器能力並無影響或影響可以忽略。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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。目前已在兩項觀察性世代研究中探討 etanercept 對懷孕結果的影響。在其中一項觀察性研究中發現，相較於在懷孕期間沒有暴露於 etanercept 或其他 TNF 抗拮劑的懷孕婦女 (n=164)，懷孕前三個月中暴露於 etanercept 的懷孕婦女 (n=370) 發生重大先天缺陷的比率較高 (調整勝算比 2.4，95% CI: 1.0-5.5)。重大先天缺陷的類型和一般族群最常報告的類型一致，且沒有異常的特定模式。自然流產、胎死腹中或輕微畸形的比率沒有觀察到變化。另一項觀察性多國登錄試驗比較在懷孕的前 90 天中暴露於 etanercept 之婦女 (n=425) 與暴露於非生物製劑藥物之婦女 (n=3497) 的不良懷孕結果風險，並未觀察到重大先天缺陷風險上升情形 (粗勝算比 [OR]= 1.22, 95% CI: 0.79-1.90；在校正國別、母親疾病、胎次、母親年齡和懷孕早期吸菸因子後之調整勝算比 = 0.96, 95% CI: 0.58-1.60)。此試驗也顯示在懷孕期間暴露於 etanercept 的婦女發生輕微先天缺陷、早產、胎死腹中或新生兒在出生後第一年內發生感染之風險並未增加。懷孕期間使用恩博應僅限於有明確需求時。

Etanercept 會通過胎盤，懷孕期間接受恩博治療的婦女，產下的嬰兒血清中曾測到 etanercept。此部分的臨床影響未知，但可能提高嬰兒受到感染的風險。一般來說，母親投與最後一劑恩博後未滿 16 週前，建議不要為嬰兒接種活疫苗(live vaccines)。

6.2 哺乳

哺乳的大白鼠皮下給予恩博時，恩博會分泌到乳汁，且幼鼠的血漿能偵測到恩博的濃度。來自出版文獻的有限資訊指出曾在人類乳汁中偵測出低濃度的 etanercept。在衡量哺乳的好處與哺乳婦女治療的益處後，可考慮在哺乳期間使用 etanercept。

雖然 etanercept 大部分能在腸胃道被降解，預期接受哺乳的嬰兒的全身性暴露量應該很低，但針對接受哺乳嬰兒的全身性暴露量的相關資料仍十分有限。因此，對於母親接受 etanercept 治療的哺乳嬰兒，應在停止哺乳 16 週後（若早於此時間點，在嬰兒血清中無法測得 etanercept 濃度）才可考慮為其接種活疫苗（例如卡介苗 (BCG)）。

6.3 有生育能力的女性與男性

有生育潛力的婦女

有生育潛力的婦女應考慮在使用恩博治療期間與停藥 3 週內採取適當的避孕措施以避免懷孕。

生育

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。

6.4 小兒

疫苗接種

如果可能，建議幼年型病人在接受治療前，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。

6.5 老年人

在治療類風濕關節炎、乾癬性關節炎與僵直性脊椎炎的第三期試驗中，65 歲或以上病人使用恩博治療無論在不良反應、嚴重不良反應與嚴重感染方面，和較年輕的病人相較，整體上沒有差別。但是，在治療老年人時應小心，對於併發感染的病人應特別小心。

7. 交互作用

與 anakinra 合併治療

相較於恩博或 anakinra 單獨使用，兩者併用會增加嚴重感染的風險（歷史資料）。此外，一雙盲、安慰劑對照組、以目前正接受 methotrexate 治療的病人為試驗對象，結果顯示，恩博或 anakinra 兩者併用會比單獨使用恩博增加嚴重感染（7%）與嗜中性白血球減少症的風險（參見 5.1 與 8.1 節）。併用兩種藥物在臨床上未顯示增加療效，所以不建議恩博與 anakinra 併用。

與 abatacept 合併治療

在臨床試驗中，abatacept 與恩博合併使用會導致嚴重副作用的發生率增加。兩者併用尚未證實可增加臨床效益，因此並不建議兩者併用 (參見 5.1 節)。

與 sulfasalazine 合併治療

臨床試驗中的病人若已接受基本的 sulfasalazine 療程治療時，若再加上恩博合併治療，平均白血球數量會明顯低於僅接受 sulfasalazine 或恩博治療的病人。目前仍不清楚這個現象的臨床意義。醫師在考慮併用 sulfasalazine 時應小心。

無交互作用

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。疫苗接種的建議請參見 5.1 節。

恩博與 methotrexate、digoxin 或 warfarin 併用時，並沒有顯著的臨床藥物動力學交互作用。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概述

最常見不良反應是注射部位反應 (包括注射部位疼痛、腫脹、癢、發紅與流血)，感染 (如上呼吸道感染，支氣管炎，膀胱感染與皮膚感染)，頭痛，過敏反應，自體抗體生成，癢與發燒。

使用恩博亦有嚴重不良反應的報導。TNF 拮抗劑，如恩博會影響免疫系統，使用恩博可能會影響身體對感染與癌症的防禦。每 100 個使用恩博治療的病人，少於 1 個會有嚴重感染。嚴重不良反應的報導包括致命與威脅生命感染與敗血。使用恩博亦有不同的惡性腫瘤的報導，包括乳癌、肺癌、皮膚癌與淋巴癌。

亦曾有嚴重血液、神經、自體免疫反應的報導。這些包括少見的全部血球減少報導與相當少見的成形不全性貧血報導。使用恩博發生中樞與末梢去髓鞘事件亦分別為罕見與相當罕見。亦有罕見狼瘡、與狼瘡相關的情況與血管炎的報導。

不良反應列表

下方不良反應列表是根據臨床試驗與上市後研究。

在器官系統分類中，不良反應列於發生頻率（發生不良反應的病人數量）之後，並且使用下列名稱分類：極常見（≥1/10）；常見（≥1/100 至＜1/10）；少見（≥1/1,000 至＜1/100）；罕見（≥1/10,000 至＜1/1,000）；極罕見（＜1/10,000）；未知（無法以現有資料預估）。

系統器官分類	**極常見 ≥ 1/10**	**常見 ≥ 1/100 至 < 1/10**	**少見 ≥ 1/1,000 至 < 1/100**	**罕見 ≥ 1/10,000 至 < 1/1,000**	**極罕見 < 1/10,000**	**未知（無法以現有資料估計）**
感染與侵染	感染（包括上呼吸道感染、支氣管炎、膀胱炎、皮膚感染）*		嚴重感染（包括肺炎、蜂窩性組織炎、細菌性關節炎、敗血症與寄生蟲感染）*	結核病、伺機性感染 (包括侵入黴菌、原蟲、細菌、非典型分枝桿菌、病毒感染與退伍軍人菌)*		B型肝炎再活化、李斯特菌
良性、惡性與未特定的腫瘤 (包括囊腫與息肉)			非黑色素瘤皮膚癌* (參見5.1節)	惡性黑色素瘤 (參見5.1節)、淋巴癌、白血病		牟克耳氏細胞瘤 (參見5.1節)、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)
血液與淋巴系統疾病			血小板減少症、貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症	全血球減少症*	再生不良性貧血*	噬血細胞組織增生（巨噬細胞活化症候群）*

免疫系統疾病		過敏反應（見皮膚與皮下組織疾病）、自體抗體形成*	血管炎(包括抗嗜中性白血球細胞質抗體血管炎)	嚴重的過敏/過敏性反應[anaphylactic reactions]（包括血管性水腫與支氣管痙攣）、類肉瘤病		皮肌炎症狀惡化
神經系統疾病	頭痛			疑似患有如多發性硬化症的中樞神經去髓鞘症狀或局部去髓鞘症狀，例如視神經炎與橫貫性脊髓炎（transverse myelitis）（參見5.1節）、末梢去髓鞘事件， 包括Guillain-Barré症侯群、慢性發炎去髓鞘多發性神經病變、去髓鞘多發性神經病變與多病灶運動神經病變 (參見5.1節)、癲癇		
眼睛疾病			葡萄膜炎、鞏膜炎			
心臟疾病			充血性心臟衰竭惡化 (參見5.1節)	新發生的充血性心臟衰竭(參見5.1節)		
呼吸、胸腔與縱隔膜疾病				間質性肺部疾病(包括肺炎及肺纖維化)*		
胃腸疾病			發炎性腸道疾病			
肝膽系統疾病			肝臟酵素升高*	自體免疫性肝炎*		
皮膚與皮下組織疾病		搔癢、皮疹	血管性水腫、乾癬(包括新發生或惡化和膿包，主要在手掌及腳掌)、蕁麻疹、乾癬狀皮疹	史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome)、皮膚血管炎(包括過敏性血管炎)、多形性紅斑、扁平苔癬樣反應	毒性表皮溶解症（Toxic epidermal necrolysis）	
肌肉骨骼和結締組織疾病				皮膚紅斑性狼瘡症、亞急性皮膚紅斑性狼瘡症、類狼瘡症狀		
腎臟和泌尿疾病				腎絲球腎炎		
一般疾病與注射部位狀態	注射部位反應（包括出血、瘀傷、紅斑、	發燒				

	搔癢、疼痛、腫大）*					

*選析之不良反應概述如下

選析之不良反應概述

惡性腫瘤及淋巴增生疾病

以恩博治療 6 年 4,114 位類風濕性關節炎病人臨床實驗中，觀察到 129 個以不同形式新發生的惡性瘤病例（包括在二年活性對照試驗中，231 位以恩博合併 methotrexate 治療的病人）。這個觀察到的比例與發生率與一般人罹患惡性腫瘤的比例相當。在共有 240 位乾癬性關節炎參與至多 2 年的臨床試驗中，總共有 2 個惡性腫瘤病例的報告。在共有 2711 位重度乾癬病人參與為期至多 2.5 年的臨床試驗，接受恩博治療的病人在治療期間發生 30 個惡性腫瘤與 43 個非黑色瘤皮膚癌病例的報告。

7416 位參與恩博治療的類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎與乾癬病人之臨床試驗中，有 18 個淋巴瘤病例的報告。

在恩博上市期間，已有若干惡性腫瘤（包括乳癌、肺癌與淋巴瘤）之案例報告（參見 5.1 節）。

注射部位反應

相較於安慰劑組，接受恩博治療的風濕病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，需要接受治療的病人則多數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，治療期間亦不會再發。
在前 12 個月的控制試驗治療期間，相較於安慰劑組 3.4%，接受恩博治療的乾癬病人注射部位反應的發生率約為 13.6%。

嚴重感染

在以安慰劑為對照組的實驗顯示，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 個月的類風濕性關節炎病人中，嚴重感染症的發生率為 6.3%，這些包括膿腫 (發生在不同部位)、菌血症、支氣管炎、滑囊炎、蜂窩性組織炎、膽囊炎、腹瀉、憩室炎、心內膜炎 (疑似)、腸胃炎、B 型肝炎、帶狀泡疹、腿部潰瘍、口腔感染、骨髓炎、耳炎、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。在此 2 年期活性控制試驗中，不論是單獨使用恩博、單獨使用 methotrexate 或兩者合併使用，其發生嚴重感染的比例皆相近。然而並不能排除恩博與 methotrexate 合併使用與感染率增加的相關性。

在一個至多 24 週、安慰劑組對照的臨床試驗顯示，接受恩博組與安慰劑組乾癬病人發生感染的比例並沒有差異。發生於恩博治療病人的嚴重感染包括蜂窩性組織炎、腸胃炎、肺炎、膽囊炎、骨髓炎、胃炎、闌尾炎、鏈球菌所導致的筋膜炎、肌炎、敗血性休克、憩室炎與膿瘍。在一項治療乾癬性關節炎的雙盲開放性試驗中，僅有一位接受恩博治療的病人發生嚴重的感染症（肺炎）。

使用恩博期間亦有嚴重與致死感染的報告。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、進行性或慢性感染病史)，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就發生嚴重不良反應 (參見 5.1 節)。恩博治療可能會增加已具有敗血病症病人的死亡率。

使用恩博曾有伺機性感染的報告，包括侵入性黴菌、寄生蟲（包含原蟲）、病毒（包括帶狀疱疹）、細菌 (包括 *Listeria* 與 *Legionella*)與非典型分枝桿菌感染。依據一個整合的臨床試驗數據組，15402 個使用恩博的病人中，發生伺機性感染的整體機率為 0.09%。調整後的發生機率為 0.06%事件每 100 個病人年。在上市後經驗，全球發生伺機性感染的報告案例將近一半是侵入性黴菌感染。最常見的侵入性黴菌感染包括 *Candida*、*Pneumocystis*、*Aspergillus* 與 *Histoplasma*。在發生伺機性感染的死亡病例中，有超過一半是侵入性黴菌感染。在大部分死亡病人是罹患 *Pneumocystis* 肺炎，未確定原因之全身性黴菌感染與麴菌病 (Aspergillosis) (參見 5.1 節)。

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)，新發生 ANA 抗體陽性(≥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。新發生抗雙股螺旋 DNA 抗體陽性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 抗體的增加比例相似。恩博長期治療對免疫疾病的影響目前尚未知。
有病人（包括類風濕因子陽性的病人）罹患其他與類狼瘡症狀相關的自體抗體或紅疹（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）的少數報告。

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案例報告（參見 5.1 節）。

間質性肺部疾病

在 etanercept 於各項適應症的對照臨床試驗中，接受 etanercept 且未併用 methotrexate 病人的間質性肺部疾病發生率（發生比例）為 0.06%（發生頻率為罕見）。在允許併用 etanercept 和 methotrexate 治療的對照臨床試驗中，間質性肺部疾病的發生頻率（發生比例）為 0.47%（發生頻率為少見)。有罹患間質性肺部疾病(包括肺炎和肺纖維化)，甚至因而死亡的上市後案例報告。

與 anakinra 合併治療

相較於單獨使用恩博，兩者併用的研究顯示會增加嚴重感染的風險，2%的病人（3/139）罹患嗜中性白血球減少症（絕對嗜中性白血球數（absolute neutrophil count）< 1000 /mm^3）。有一病人在嗜中性白血球減少情況下罹患蜂窩性組織炎，並於住院治療後痊癒（參見 5.1 節與 7 節）。

肝臟酵素升高

在所有針對 etanercept 適應症進行的對照臨床試驗雙盲階段，在接受 etanercept 而未併用 methotrexate 的病人中，肝臟酵素升高的不良事件發生率(發生比例)為 0.54% (發生頻率為少見)。而在 etanercept 併用 methotrexate 的對照臨床試驗雙盲階段，肝臟酵素升高的不良事件發生率為 4.18% (發生頻率為常見)。

自體免疫性肝炎

在 etanercept 於各項適應症的對照臨床試驗中，接受 etanercept 且未併用 methotrexate 病人的自體免疫性肝炎發生率（發生比例）為 0.02%（發生頻率為罕見）。在允許併用 etanercept 和 methotrexate 治療的對照臨床試驗中，自體免疫性肝炎的發生頻率（發生比例）為 0.24%（發生頻率為少見)。

兒童

在幼年型慢性關節炎病童的不良反應
一般而言，不良反應在幼年型慢性關節炎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。

在一個以 2 至 18 歲幼年型慢性關節炎病人的臨床實驗報告中，所發生的感染型式通常是輕微至中度的，並與一般門診的小兒科病人所常見的具一致性。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）(參見 5.1 節)、闌尾炎、腸胃炎、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 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，在試驗的三個月中 (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人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有些不良反應較 349 位成年類風濕性關節炎病人更為常見，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)。

幼年型慢性關節炎的臨床試驗中有 4 個巨噬細胞活化症候群的報告。

在乾癬病童的不良反應
在一個 48 週，以 211 個 4 至 17 歲幼年乾癬病人的臨床實驗報告中，不良反應的發生與成年乾癬病人相似。

<u>疑似不良反應之通報</u>
藥品核准上市後，通報疑似不良反應非常重要，可持續監測藥品的效益/風險平衡。

9. 過量
在類風濕性關節炎病人的臨床試驗中，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^2 靜脈注射起始劑量後，接著每星期二次皮下注射 16 mg/m^2 的劑量。有一個類風濕性關節炎的病人錯誤的自我皮下注射恩博 62 毫克的劑量，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。

10. 藥理特性
10.1 作用機轉
藥理治療學分類：免疫抑制、腫瘤壞死因子(TNF-α)抑制劑。
ATC Code: L04AB01

類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎的許多關節病理及乾癬的皮膚病理是由發炎前驅物質當媒介且受控於與 TNF 連結的網狀系統。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。

10.2 藥效藥理特性
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）。在乾癬性關節炎病人的滑液與乾癬斑中，以及僵直性脊椎炎病人的血清與滑液組織中也可發現較高濃度的 TNF。與其他未受侵犯部位比較，由發炎細胞（包括 T 細胞）引起的發炎反應會

增加乾癬部位的 TNF 濃度。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) 接受體與 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。

10.3 臨床前安全性資料

在恩博的毒理學實驗中，並無劑量限制與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 毫克/公斤或靜脈注射 1000 毫克/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 毫克/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 毫克)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。

11. 藥物動力學特性

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。

<u>吸收</u>

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 毫克恩博的平均最高血清濃度為 1.65±0.66 μg/ml，平均濃度曲線下面積為 235±96.6 μg•hr/ml。

穩定狀態下，治療類風濕性關節炎病人的平均血漿濃度，在每週一次 50 毫克恩博(n=21) vs 每週兩次 25 毫克恩博 (n=16)分別為 C_{max}：2.4 mg/L vs 2.6 mg/L、C_{min}：1.2 mg/L vs 1.4 mg/L、與局部 AUC：297 mg*h/L vs 316 mg*h/L。在一開放標記、單一劑量、雙治療組、交叉試驗中，發現健康受試者單一使用 50 mg/ml 的 etanercept 注射劑與同時使用兩次 25 mg/mL 具生體相等性。

在僵直性脊椎炎病人的族群藥物動力學分析中，etanercept 於穩定狀態下的 AUCs，在恩博每週一次 50 毫克組 (N=154) 與每週兩次 25 毫克組(N=148)，分別是 466μg*hr/mL 與 474μg*hr/mL。

<u>分佈</u>

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 7.6 公升。穩定狀態的分佈體積為 10.4 公升。

<u>排除</u>

Etanercept 在身體的清除率緩慢，半衰期長，約為 70 小時。類風濕性關節炎病人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。此外，恩博對於類風濕性關節炎病人、僵直性脊椎炎病人與乾癬病人的藥動機轉類似。

在男性與女性的藥動學性質並無不同。

線性
尚未正式進行評估劑量比例性，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。

特殊族群
腎功能不全病人
雖然在投與放射線標定之 etanercept 於病人及健康志願者後，可於尿液中測得排除之放射性活性，但是並未觀察到急性腎臟衰竭病人有較高的 etanercept 尿中濃度，因此對於腎臟功能受損的病人，無需調整 etanercept 的劑量。

肝功能不全病人
在急性肝衰竭病人並未觀察到 etanercept 濃度增加。肝功能不全病人無需調整劑量。

老年人
Etanercept 的血清濃度對老年病人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。

兒童
幼年型慢性關節炎病人
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 毫克/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人相似。在最年輕的病人族群 (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。

幼年乾癬病人
幼年乾癬(4 到 17 歲)病人接受 0.8 毫克/公斤的劑量 (最大劑量為 50 毫克)，每週一次，至多 48 週。到達穩定狀態的平均波谷濃度在 12、24 和 48 週時的範圍為 1.6 至 2.1 mcg/ml。在幼年乾癬病人觀察到的平均濃度與多關節性幼年型慢性關節炎病人(0.4 毫克/公斤劑量的恩博、每週兩次，每週最大劑量 50 毫克)相似。這些平均濃度與成年乾癬病人以每週 25 毫克恩博、每週兩次相似。

12. 臨床試驗資料
臨床療效與安全性
此節收錄的資料是來自四個類風濕性關節炎成年病人的隨機對照試驗、一個乾癬性關節炎成年病人試驗、一個僵直性脊椎炎成年病人試驗、兩個成人無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎試驗、四個成人乾癬試驗、三個幼年型慢性關節炎試驗與一個幼年病童乾癬試驗。

成人類風濕性關節炎
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成年病人，這些病人至少曾接受一種 (不超過四種) ，但治療無效之疾病緩解型抗風濕性藥物 (DMARDs)。每週二次皮下注射 10 毫克或 25 毫克恩博或安慰劑，連續六個月，這個控制的試驗，採用美國風濕醫學會 (ACR) 反應標準來評估類風濕性關節炎改善的百分比。與對照組相比，在第三及第六個月觀察的結果，以恩博治療病人的 ACR 20 及 50 反應較大（ACR 20 在第三個月與第六個月分別為：恩博組 62%與 59%，對照組 23%與 11%；ACR 50 在第三個月與第六個月分別為：恩博組 41%與 40%，對照組 8%與 5%；恩博相對安慰劑組於所有 ACR20 與 ACR50 反應：$p \leq 0.01$）。

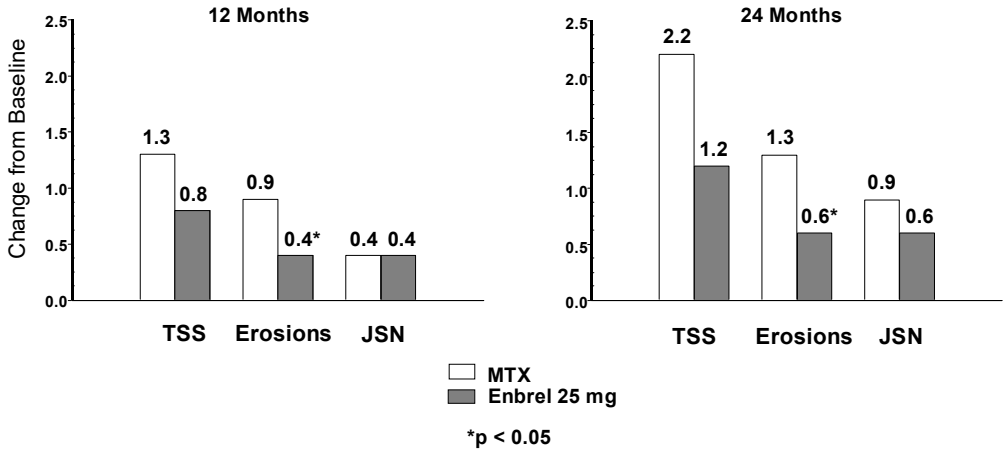
約有 15%的受試者在以恩博治療的第三及第六個月時達到 ACR 70 反應，相較之安慰劑組只有低於 5%的比例。在以恩博治療的病人之臨床反應一般出現在開始治療後 1 至 2 個星期，而且幾乎都發生在三個月內，並可從劑量反應曲線得知。投與 10 毫克劑量的結果介於安慰劑及 25 毫克劑量之間。對於所有 ACR 標準及其他非 ACR 反應標準之類風濕性關節炎疾病的測量結果 (如晨僵感)，在所有的項目中，恩博治療組皆明顯優於安慰劑組。在試驗期間，每三個月進行健康評估問卷調查 (HAQ)，調查項目包括失能程度、生命力、精神健康狀態、一般健康狀態及與關節炎有關的健康狀態次項目。在第三個月及第六個月時，相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

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似程度的治療反應。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、觀察到最高耐久的治療反應達 10 年，不過目前沒有更長時間使用的經驗。

一隨機分配，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。每週二次皮下注射 10 毫克或 25 毫克的恩博，持續 24 個月。在試驗的前面八週，methotrexate 的劑量由每週 7.5 毫克增加到每週 20 毫克，並持續至 24 個月。25 毫克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失能，平均 HAQ 分數在 1.4 至 1.5 之間。以 25 毫克恩博治療 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影像學評估，並以合計的 SHARP 分數及其項目 (Total Sharp Score; TSS) 、侵蝕性分數及關節空間隙狹隘分數(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/腕部及足部影像學。投與 10 毫克恩博劑量對結構性傷害的作用，皆小於投與 25 毫克劑量。在 12 個月與 24 個月的試驗期間，25 毫克的恩博在侵蝕性分數方面明顯較 methotrexate 為佳。25 毫克恩博與 methotrexate 在 TSS 及 JSN 方面無統計上的差異。試驗結果請見下圖。

影像學評估惡化情況：類風濕性關節炎病人 (病期<三年)之恩博與口服 methotrexate 的治療效益比較



另一個活性對照、雙盲、隨機分配試驗中，以 682 位罹患 6 個月到 20 年（中位數為 5 年）活動性類風濕性關節炎且至少對一個疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)（不包括

methotrexate）沒有療效反應的病人為對象，比較單獨以恩博治療（每週一次 25 毫克）、單獨以 methotrexate 治療（每週 7.5 到 20 毫克，劑量中位數為 20 毫克）以及同時以恩博與 methotrexate 合併治療評估臨床有效性、安全性與影像學評估惡化情況。

與兩組單獨治療組比較，恩博與 methotrexate 合併治療組的病人之 ACR20、ACR50 與 ACR70 反應顯著升高且在 24 週與 52 週的 DAS 與 HAQ 指數明顯改善（結果見下表）。在 24 個月後也觀察到相同的情形，恩博與 methotrexate 合併治療組明顯地優於恩博或 methotrexate 兩組單獨治療組。

臨床藥效結果：罹患 6 個月到 20 年類風濕性關節炎病人以恩博與 METHOTREXATE 及恩博與 METHOTREXATE 合併治療之比較

評估指標	Methotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexate (n = 231)
ACR 反應 [a]			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% †,φ
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% †,φ
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% †,φ
DAS			
基準線指數 [b]	5.5	5.7	5.5
第 52 週的指數 [b]	3.0	3.0	2.3†,φ
緩解 [c]	14%	18%	37%†,φ
HAQ			
基準線	1.7	1.7	1.8
第 52 週	1.1	1.0	0.8†,φ

a:未完成 12 個月試驗的病人，視為沒有反應。

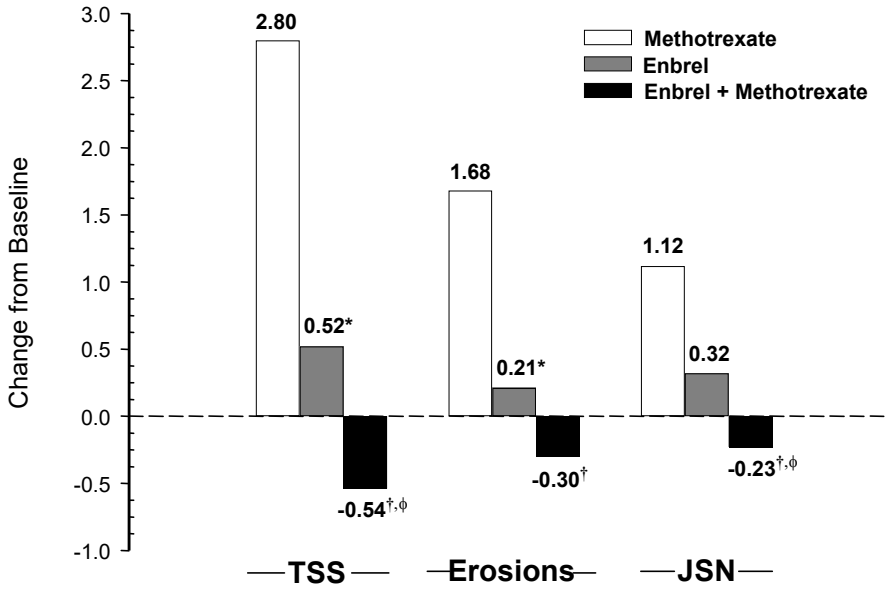
b:疾病活動度積分(Disease Activity Score (DAS))的數值為平均後的結果.

c：緩解定義為 DAS <1.6

成對比較 p-values: † = $p < 0.05$ 為 Enbrel + methotrexate vs methotrexate 的比較，而 φ= $p < 0.05$ 為 Enbrel + methotrexate vs Enbrel 的比較

恩博組在第 12 個月的影像學評估惡化情況明顯優於 methotrexate 組，而併用組則以緩慢的影像學評估惡化情況明顯優於兩個單獨使用組（見下表）。

影像學評估惡化情況：罹患 6 個月到 20 年類風濕性關節炎病人以恩博與 Methotrexate 及恩博與 methotrexate 合併治療之比較（12 個月的結果）



成對比較 p-values: * = $p < 0.05$ 為 Enbrel vs methotrexate 的比較；† = $p < 0.05$ 為 Enbrel + methotrexate vs methotrexate 的比較，而 φ = $p < 0.05$ 為 Enbrel + methotrexate vs Enbrel 的比較

在 24 個月後也觀察到相同的情形，恩博與 methotrexate 合併治療組明顯地優於恩博或 methotrexate 兩組單獨治療組。同樣地，在 24 個月後也觀察到恩博單獨治療組明顯地優於 methotrexate 單獨治療組。

若將不論任何原因而退出試驗的病人視為惡化，以此來做分析，在 24 個月時，沒有惡化（TSS 變化≤0.5）的病人百分比，恩博併用 methotrexate 組高於恩博組與 methotrexate 組兩單獨治療組(各組分別為 62%、50%與 36%；$p < 0.05$)。兩單獨治療組間的差異也很明顯 ($p<0.05$)。部分完成全部 24 個月治療試驗的病人，其未惡化比率分別為 78%，70%及 61%。

一有 420 位活動性類風濕性關節炎病人參與的雙盲、安慰劑對照組試驗，做為評估每星期一次 50 毫克恩博（兩次 25 毫克皮下注射）的安全性與有效性。在此試驗中，53 位病人給予安慰劑、214 位病人每週一次給予 50 毫克、153 位病人每週兩次給予 25 毫克恩博。比較第八週的類風濕性關節炎的徵兆與症狀資料，兩組恩博治療組的安全性與有效性相似；然而第 16 週則沒有顯示兩治療組有相似性。

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（關節腫脹三個以上且關節疼痛三個以上），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 毫克的劑量繼續治療。每週兩

次皮下注射 25 毫克的恩博(根據類風濕性關節炎之劑量研究)或安慰劑，連續六個月。在此雙盲研究結束後，病人可再進入另一 2 年期之長期開放性延伸研究。

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

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

a: 每週兩次，皮下注射恩博 25 毫克
b: $p < 0.001$, 恩博 vs. 安慰劑組
c: $p < 0.01$, 恩博 vs. 安慰劑組

在使用恩博的乾癬性關節炎病人中，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，恩博治療組明顯優於安慰劑組(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癬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癬性關節炎病人，與對照組比較(P<0.001)，在每個時間點皆有明顯的改善。

乾癬性關節炎病人已進行了影像學評估惡化情況變化。手部與腕部的影像學取於基線 6、12、24 個月。第 12 個月的合計的 SHARP 分數 (Total Sharp Score; TSS) 修改後列於下表。若將不論任何原因而退出試驗的病人視為惡化，以此來做分析，在 12 個月時，沒有惡化（TSS 變化≤ 0.5）的病人百分比，恩博治療組高於安慰劑組(分別為 73%與 47%；$p \leq 0.001$)。在第二年繼續使用恩博治療的病人並不會造成影像學評估持續的惡化。周圍關節受損之緩解在多關節對稱型的病人中觀察到。

合計的 SHARP 分數平均（從基線）之年度改變

時間	安慰劑組 (n = 104)	Etanercept 組 (n = 101)
12 個月	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09)[a]

SE = 標準誤差(standard error)
a. $p = 0.0001$.

在雙盲期間身體活動功能因恩博治療而得到改善，此利益可維持在兩年長期接觸此治療。

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脊椎炎之乾癬性關節病變的療效。

並沒有試驗做過以每週一次 50 毫克的療程治療乾癬性關節炎病人。這群病人的每週一次劑量療程的療效證據，是基於僵直性脊椎炎病人的試驗資料而來的。

成人僵直性脊椎炎

有三個隨機、雙盲、有安慰劑對照組、共 401 位病人參與的試驗，比較了每週 2 次 25 毫克恩博與安慰劑的有效性(其中 203 位以恩博治療)。其中最大的試驗（n=277）納入具有活動性僵直性脊椎炎的病人，這些病人年齡介於 18 歲到 70 歲之間，其定義為平均發病期間視覺類比量表(visual analog scale, VAS)≥30 與晨僵感強度並加上下列三種參數中至少兩者的 VAS≥30：病人總體性的評估；夜間背痛與整體背痛的平均 VAS 值；Bath 僵直性脊椎炎功能指數中 10 個問題的平均(BASFI)。病人可繼續服用穩定劑量的 DMARDs、NSAIDS、或類固醇。本試驗不包括脊椎完全僵硬的病人。在 138 位病人中，劑量為連續六個月每週二次皮下注射 25 毫克恩博（根據類風濕性關節炎病人之劑量試驗）或安慰劑。

有效性的主要評估為僵直性脊椎炎活性量表（ASAS）的 4 項評估（病人總體性的評估、背痛、BASFI、與發炎）中至少 3 項改善 20%（ASAS 20），且其餘項目沒有惡化傾向。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%。相較於對照組，以恩博治療在 ASAS 20 評估上在開始治療兩星期後就有明顯的改善。

在安慰劑對照試驗中，僵直性脊椎炎病人的反應

	病人百分比	
僵直性脊椎炎反應	安慰劑組 N＝139	恩博組 N＝138
ASAS 20		
兩星期	22	46[a]
三個月	27	60[a]
六個月	23	58[a]
ASAS 50		
兩星期	7	24[a]
三個月	13	45[a]
六個月	10	42[a]
ASAS 70		
兩星期	2	12[b]
三個月	7	29[b]
六個月	5	28[b]
a: P<0.001，恩博 vs.安慰劑		
b: P=0.002，恩博 vs.安慰劑		

使用恩博的僵直性脊椎炎病人中，臨床反應出現於第一次返診（2 星期）時且持續於六個月的治療期，一開始併用或未併用其他療法的病人，其反應皆相似。

在另兩個較小型的僵直性脊椎炎試驗中也獲得類似的結果。

在第 4 個雙盲、有安慰劑對照組、共 356 位活動性僵直性脊椎炎病人的試驗中，比較評估了恩博每週一次 50 毫克(2 劑皮下 25 毫克注射)與恩博每週 2 次 25 毫克的安全性與療效。結果顯示，兩組的安全性與療效相似。

成人無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎

試驗 1

在一項隨機分配、為期 12 週、有安慰劑對照組的試驗中評估恩博對於患有無放射影像確認之中軸性脊椎關節炎 (nr-AxSpa) 的療效。該試驗評估了 215 名患有活動性 nr-AxSpa 的成年

病人（年齡為 18 到 49 歲）（改良式意向治療族群），定義為這群病人符合中軸性脊椎關節炎的 ASAS 分類標準，但不符合「修正後的 AS 紐約診斷準則」。病人也必須對兩種或更多種 NSAID 反應不足或無法耐受。在雙盲期間，病人接受每週 50 毫克恩博或安慰劑，共 12 週。療效的主要評估 (ASAS 40) 為四項 ASAS 項目中至少三項有 40% 的改善，且其餘項目沒有惡化傾向。雙盲期後接續了一段開放性期，在這段期間所有病人都接受每週 50 毫克恩博，最長達額外 92 週。在基線、第 12 和第 104 週會取得骶髂關節炎和脊椎 MRI 影像，以評估炎症情形。

相較於安慰劑，恩博治療可產生統計學顯著的 ASAS 40 改善。在 ASAS 部分緩解、ASAS 20、ASAS 5/6、和「巴斯僵直性脊椎炎疾病活動量表」(BASDAI) 50 也觀察到有更佳改善。第 12 週的結果顯示於下表。

有安慰劑對照的 nr-AxSpa 試驗的療效反應：達到指標的病人比例

第 12 週雙盲臨床反應	安慰劑 N=106 到 109*	恩博 N=103 到 105*
ASAS** 40	15.7	32.4[a]
ASAS 20	36.1	52.4
ASAS 5/6	10.4	33.0
ASAS 部分緩解	11.9	24.8
BASDAI***50	23.9	43.8

*部分病人沒有為每項指標提供完整的資料
**ASAS=僵直性脊椎炎活性量表
***巴斯僵直性脊椎炎疾病活動量表
恩博與安慰劑間差異為 a:<0.01

在第 12 週，接受恩博治療的病人在 SPARCC（加拿大脊椎關節炎研究聯盟）的 MRI 評估骶髂關節炎(SIJ) 分數出現了改善。接受恩博治療 (n=95) 與安慰劑治療 (n=105) 病人的調整後與基線相較之變化平均值為 3.8 相對於 0.8 (p<0.001)。在第 104 週，所有接受恩博治療的受試者以 MRI 評估之 SPARCC 與基線相較之變化平均值在 SIJ (n=153) 為 4.64，脊椎 (n=154) 為 1.40。

相較於安慰劑，恩博在多數健康相關生活品質與生理功能評估中展現出較佳的自基線至第 12 週改善情形，包括 BASFI（巴斯僵直性脊椎炎功能性量表）、「歐洲生活品質量表五面向問卷 (EuroQol 5D)」分數與 SF-36 生理部分分數。

接受恩博治療的 nr-AxSpa 病人的臨床反應出現於第一次回診（第 2 週），且在 2 年治療期中皆持續維持。健康相關生活品質與生理功能的改善也在 2 年治療期中持續維持。2 年的資料並未反映出任何新的安全性發現。在第 104 週，有 8 名受試者的分數進展為「修正後的 AS 紐約診斷準則」放射學等級的雙側第 2 級，顯示有中軸性脊椎關節病變。

試驗 2

此項多中心、開放性、第 4 期、3 階段試驗評估了患有活動性 nr-AxSpa 且達到足夠反應（「僵直性脊椎炎疾病活動度分數 (ASDAS)」C 反應蛋白 (CRP) 低於 1.3 分）的病人在接受 24 週治療後停藥與再次接受恩博治療。

209 名患有活動性 nr-AxSpa 的成人病人（年齡為 18 到 49 歲），定義為符合「國際脊椎關節炎評估組織 (ASAS)」評估中軸性脊椎關節炎分類標準（但不符合「修正後的 AS 紐約診斷準則」）的病人，具有 MRI 檢查結果陽性（MRI 顯示了活動性炎症，高度提示與 SpA 相關

的骶髂關節炎）和/或 hsCRP 陽性（定義為高敏度 C 反應蛋白 [hsCRP] >3 mg/L），而在篩選回診時 ASDAS CRP 高於或等於 2.1 定義的活動性症狀，在第 1 階段接受開放性恩博每週 50 毫克加上穩定的背景 NSAID 最佳可耐受抗發炎劑量共 24 週。病人也必須對兩種或更多種 NSAID 反應不足或無法耐受。在第 24 週，共有 119 (57%) 名病人達到不活動疾病而進入為期 40 週停藥期的第 2 階段，在這個階段，受試者會停用 etanercept，但持續使用背景藥物 NSAID。療效的主要評估為停用恩博後 40 週內出現的突然發作（定義為 ASDAS 紅血球沉降速率 (ESR) 大於或等於 2.1）。突然發作的病人會再度接受每週恩博 50 毫克治療，共 12 週（第 3 階段）。

在第 2 階段，經歷 ≥1 次突然發作的病人比例從第 4 週的 22% (25/112) 增加至第 40 週的 67% (77/115)。整體上，有 75% (86/115) 的病人在停用恩博後 40 週內的任何時刻曾出現突然發作。

試驗 2 的關鍵次要評估指標為估算停用恩博至突然發作前所經歷的時間，並另外與試驗 1 中符合試驗 2 停藥期進入要求、且持續使用恩博療法的病人比較突然發作前所經歷的時間。

停用恩博至突然發作前所經歷的時間中位數為 16 週（95% CI：13-24 週）。沒有停止治療的試驗 1 病人，在等同於試驗 2 第 2 階段的 40 週內歷經突然發作的比例低於 25%。相較於持續接受 etanercept 治療（試驗 1）的受試者，停用恩博治療（試驗 2）受試者在突然發作前所經時間較短且達統計學顯著，p<0.0001。

在 87 名進入第 3 階段且再度接受每週恩博 50 毫克治療 12 週的病人中，有 62% (54/87) 再次達到不活動疾病，且其中 50% 在 5 週內達成（95% CI：4-8 週）。

成人乾癬

恩博建議使用的病人範圍已於 2 節定義。研究對象中治療無效的病人定義為反應不足（PASI<50 或 PGA 低於好），或治療中病情惡化，且病人至少接受三種主要全身性治療中的一種並在充足的時間內獲得足夠劑量以評估其反應。

患有中度至重度乾癬的病人，恩博相對其他全身性療法的有效性尚未有直接試驗評估。相對地，恩博的安全性與有效性已經由四個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗評估。四個試驗的主要療效指標為 12 週期間，每個治療族群達到 PASI 75 的比例（換言之，至少乾癬範圍及嚴重度指標（PASI）與基準點相比改善了 75%）。

研究一為 18 歲以上且體表 10%以上具活動性但臨床上穩定的乾癬病人為對象之第 2 階段試驗。112 位病人隨機分配使用每週兩次 25 毫克恩博（n=57）或安慰劑（n=55）達 24 週。

研究二為評估 652 位慢性乾癬的病人並以與研究一相同的收納標準（PASI≥10）篩選。連續 6 個月給予每週一次 25 毫克、每週兩次 25 毫克或每週兩次 50 毫克。在前 12 個月的雙盲試驗期間，給予病人安慰劑或三種恩博治療劑量中的一種。治療 12 週後，安慰劑組的病人在未告知下開始給予恩博（每週兩次 25 毫克）；活性治療組的病人則繼續服用原本的藥物直到 24 週。

研究三為評估 583 位病人並以與研究二相同的標準篩選。此試驗中，前 12 週病人給予每週兩次 25 毫克或 50 毫克的恩博，或安慰劑。之後 24 週所有病人給予每週兩次 25 毫克的恩博（開放標籤）。

研究四為評估 142 位病人並以與研究二及研究三相似的標準篩選。此試驗中，前 12 週病人給予每週一次 50 毫克的恩博或安慰劑。之後 12 週所有病人給予每週一次 50 毫克的恩博（開放標籤）。

研究一中，恩博治療組在 12 週時具有 PASI 75 反應的病人比例（30%）明顯大於安慰劑治療組（2%）（P＜0.0001）。第 24 週時，恩博治療組達到 PASI 75 的病人比例為 56%，安慰劑治療組則為 5%。研究二、三與四的主要結果列於下方。

在研究二、三與四中，乾癬病人的反應

	----------研究二----------					----------研究三----------			----------研究四----------		
		----------Enbrel----------					------Enbrel------			------Enbrel------	
	安慰劑	25 mg BIW		50 mg BIW		安慰劑	25 mg BIW	50 mg BIW	安慰劑	50 mg QW	50 mg QW
	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =	n =
反應 (%)	166 12 週	162 12 週	162 24 週 [a]	164 12 週	164 24 週 [a]	193 12 週	196 12 週	196 12 週	46 12 週	96 12 週	90 24 週 [a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA [b], clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p ≤ 0.0001（相對於安慰劑組）

a. 在研究二與研究四中，因為最初的安慰劑組從 13 到 24 週開始每週兩次給予 25 毫克或每週一次給予 50 毫克恩博， 所以 24 週時沒有與安慰劑組做統計上的比較

b. Dermatologist Static Global Assessment。 以 0 或 1 表示 0 到第 5 等級之清除(clear)或幾乎清除

給予恩博之乾癬病人之療效反應，相對於安慰劑組，在前兩週最為明顯且持續於治療的 24 週內。

在病人於 24 週時，因達到 PASI 改善至少 50%而停止治療期間，研究二也有藥物戒斷(withdrawal)期間。有病人因停藥後發生回躍反應（rebound）(PASI≥基準點的 150%)與復發情形（定義為至少失去一半從開始到 24 週所達成之改善）而停止治療。於藥物戒斷期間，在平均時間到三個月的疾病復發時間內，乾癬症狀逐漸回復。無觀察到有疾病回躍反應與嚴重乾癬相關性不良反應。有某些跡象支持初期對治療有反應的病人再次使用恩博有其益處。

研究三中，大多數病人（77%）初期隨機分配於使用每週兩次 50 毫克的劑量，且於 12 週時減少恩博劑量到每週兩次 25 毫克並維持 PASI 75 直到 36 週。對於療程中皆給予每週兩次 25 毫克的病人，其 PASI 75 之反應於 12 週至 36 週之間持續改善。

研究四中，恩博治療組的病人(38%)在 12 週時達到 PASI75 的比例較安慰劑組的病人(2%)高(p<0.0001)。整個研究期間都接受每週一次 50 毫克恩博治療的病人，反應持續改善，有 71%病人在 24 週達到 PASI75。

在持續給予恩博的長期(至多 34 週)開放性試驗，恩博的療效是持續的，且安全性和短期使用相當。

臨床試驗數據的分析並沒有顯示任何基礎疾病特徵，可幫助臨床醫師選擇最適當的劑量 (間歇或持續)。因此，需依據醫師的判斷與個別病人的需求來選擇間歇或持續治療。

恩博的抗體

在部份接受恩博治療病人的血清中能測得恩博的抗體，這些抗體都是非中和性且通常為暫時性的。研究結果顯示，產生抗體與臨床療效或不良反應沒有關聯性。

在接受核准劑量範圍內的恩博治療12個月後，累積約有6%的類風濕性關節炎受試者、7.5%的乾癬性關節炎受試者、2%的僵直性脊椎炎受試者、7%的乾癬受試者、9.7%幼年乾癬受試者和4.8%的幼年型慢性關節炎受試者會產生抗恩博抗體。

在長期研究(至多3.5年)中發現，受試者產生恩博抗體的比例會隨著使用期間而增加。然而，由於其暫時性的特質，於類風濕性關節炎受試者和乾癬性關節炎受試者在每個檢測點有測得抗體的發生率小於7%。

在乾癬的長期研究中，病人接受每週兩次50毫克治療達96週，約9%的檢測點有測得抗體。

兒童

兒童幼年型慢性關節炎

以納入 69 位患有不同起始形態（多關節型、少關節型、全身型）的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 毫克)。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 毫克) 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人，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。反應的評估是使用 ACR Pedi 30，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 核心標準中有三項產生≥30%的惡化及六項 JRA 核心標準中沒有一項以上產生≥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。

在一個開放性安全性延續試驗，從上述試驗的 58 位兒童病人(在納入試驗時的年齡為四歲)繼續接受恩博十年以上，當長期暴露時，其嚴重不良事件與嚴重感染並無增加。

恩博單一治療 (n=103)，恩博併用 methotrexate(n=294)和 methotrexate 單一治療(n=197)的長期安全性評估約 3 年，收錄 594 位 2 到 18 歲幼年型慢性關節炎兒童，其中 2 到 3 歲有 39 位。整體而言，使用恩博比單獨使用 methotrexate 感染機率較高 (3.8% versus 2%)，而且與使用恩博有關的感染，其嚴重程度更高。

另一項開放標記的單一組別試驗 (n=127) 中，60 位擴大型少關節型關節炎 (extended oligoarthritis，EO) 病人(2 至 4 歲共 15 人，5 至 11 歲共 23 人，12 至 17 歲共 22 人)、38 位筋膜炎相關關節炎（enthesitis-related arthritis）病人(12 至 17 歲)，以及 29 位乾癬性關節炎病人(12 至 17 歲)，每週一次以恩博 0.8 毫克/公斤治療(每次劑量上限 50 毫克)，共 12 週。各種幼年型慢性關節炎亞型的病人，大部分都達到 ACR Pedi 30 的條件，此外，在關節疼痛數與醫師整體評估等次要評估指標上顯示具有臨床改善。安全性資料與其他幼年型慢性關節炎試驗結果一致。

在 127 名原試驗的病人中，有 109 人參與此開放性延伸試驗並接受額外 8 年，為期共 10 年的追蹤。在延伸試驗結束時，共有 84/109 (77%) 名病人完成了試驗；27 (25%) 仍在使用恩博，7 (6%) 名病人因低度/不活動疾病而停止了治療；5 (5%) 名病人在稍早停用治療後，再度開始使用恩博；有 45 (41%) 名病人已停用恩博（但仍保持接受觀察）；25/109 (23%) 名病人永久退出本試驗。在整個追蹤期間，原試驗中取得的臨床狀態改善在所有療效指標大致上都得到維持。根據試驗主持人對臨床反應的判斷，積極使用恩博的病人可以在延伸試驗期間進入一項選擇性停藥-再治療階段一次。有 30 名病人進入停藥階段。17 名病人通報出現突然發作（定義為 ACR Pedi [美國風濕病醫學會兒科] 的在六項中至少有三項出現 ≥ 30% 惡化，且其餘六項中少於一項有 ≥30% 的改善，加上至少有 2 個關節有活動性疾病）；停用恩博後至突然發作前所經歷的時間中位數為 190 天。有 13 名病人再度接受治療，自停藥至突然發作前所經歷的時間中位數估算為 274 天。由於資料點數量過少，應謹慎解讀這些結果。

安全性資料與原試驗的觀察結果一致。

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的試驗。此外，研究並無針對幼年型慢性關節炎病人在長期使用恩博下評估降低其建議劑量的影響。

幼年乾癬

恩博的有效性已經由一個隨機、雙盲、安慰劑對照試驗在211個4到17歲中度至重度乾癬(sPGA score ≥ 3、面積超過身體面積(BSA)的 10%及 PASI ≥ 12)的病童評估。符合條件的病人必須曾經接受過光照療法或全身性治療，或以局部治療無法有效控制。

病人接受0.8毫克/公斤的劑量 (最大劑量為50毫克)或安慰劑，每週一次，共12週。在12週時，恩博治療組的病人有療效反應(例如: PASI75)的比例較安慰劑組的病人高。

第12週幼年乾癬病人的反應

	Enbrel 0.8 mg/kg QW (N = 106)	安慰劑 (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA “clear” 或 “minimal”, n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

sPGA - static Physician Global Assessment.

[a]. $p < 0.0001$ （相對於安慰劑組）

在接受12週雙盲治療後，所有的病人都繼續接受24週的恩博0.8毫克/公斤 (最大劑量為50毫克)。在開放性期間的觀察結果與雙盲期間相似。

在隨機分配撤回期間，相較於再次隨機分配到恩博治療組的病人，再次隨機分配到安慰劑組的病人遭遇疾病復發(低於PASI 75療效反應)明顯的較多。在持續治療期間，療效反應持續維持至48週。

181 位幼年乾癬兒童參與一個超過 48 週，至多 2 年，每週每公斤使用恩博 0.8 毫克一次(最高 50 毫克)之開放性評估長期安全性和療效的研究。與原先的 48 週研究結過呈現一致性，長期使用恩博並無發現任何新的安全性疑慮。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

針筒裝注射劑 25 毫克

透明玻璃注射器（第I型玻璃）與不銹鋼針頭，橡膠針頭蓋與塑膠活塞。
每一包裝中含有 4，8，12 或 24 支恩博針筒裝注射劑與 4，8，12 或 24 個酒精棉。
針頭蓋含有乾燥的天然橡膠（乳膠）（參見 5.1）。並非每種包裝有販賣。

劑量分配器卡匣裝 25 毫克注射劑
劑量分配器卡匣結合恩博 25 毫克針筒裝注射劑。劑量分配器卡匣內的預充針筒是以透明第 1 型玻璃製成，裝有 27G (gauge) 不鏽鋼針頭、硬式針頭套，以及橡膠止閥。針筒裝注射劑的硬式針頭套含有乾燥的天然橡膠（乳膠的衍生物）（參見 5.1）。
每一包裝盒中含有 2、4 或 12 支恩博劑量分配器卡匣與 4、8 或 24 個酒精棉。

市面上並非所有包裝都上市。

13.2 效期
如外包裝所示。

13.3 儲存條件
2°C-8°C 冷藏儲存。不可冷凍。保存充填好的注射針或劑量分配器卡匣在外盒中以避光。

14. 病人使用須知
使用及操作說明
在注射之前，單次使用的恩博針筒裝注射劑或劑量分配器卡匣應達到室溫（大約 15 到 30 分鐘）。當恩博針筒裝注射劑達到室溫前，針頭蓋不應被移除。液體應為澄清或略帶不透明，無色至淡黃色或淡棕色，可能含有半透明或白色的蛋白質微粒。

完整用藥指示請參見下方「使用說明」及 SMARTCLIC 隨附的使用者指南。

劑量分配器卡匣為搭配 SMARTCLIC 裝置提供單次使用。

使用說明

本節內容可分成下列幾個小節：

(1) 針筒裝注射劑

前言
步驟 1：做好注射前的準備工作
步驟 2：選定注射部位
步驟 3：注射恩博溶液
步驟 4：耗材的處理

前言
以下的指示將會說明如何準備和使用恩博。請仔細閱讀這些指示，並遵循這些指示逐步進行每一個步驟。您的醫師或及其助理將會告訴您如何注射恩博。在您確定您瞭解如何正確使用恩博之前，切勿試圖進行注射。

使用前不得將恩博溶液與任何其他藥物混合。

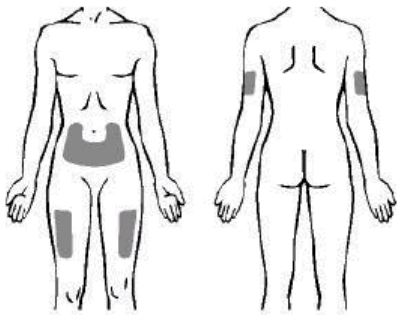
步驟 1：做好注射前的準備工作
1. 選定一塊乾淨、光線充足、平坦的桌面。

2. 從冰箱中取出恩博，並放置在平坦的工作檯上。由頂端的其中一角，將包裝紙由頂端與托盤側面向後拉。取出恩博針筒裝注射劑與一塊酒精棉放置工作檯上。不要搖動恩博針筒裝注射劑。將包裝紙蓋回托盤，並將剩餘的注射請放回冰箱，參考13.3節指示如何儲存恩博，如對儲存有任何問題請聯繫你的醫師、護士或藥師已獲得進一步說明。
3. **等候15-30分鐘左右，讓恩博中的溶液達到室溫。勿將**注射劑的針蓋取下，等待它到達室溫。待溶液達到室溫後使注射時的感覺較為舒服再注射。切勿以任何其它方式加熱恩博(如用微波或放入熱水中)。
4. 準備注射用所需要的配件。這些包括從盒中酒精棉球或棉布。
5. 用肥皂及溫水洗手。
6. 檢視注射劑內溶液。正常情況下，恩博的外觀應為澄清或略帶不透明，無色至淡黃色或淡棕色，可能含有半透明或白色的小型蛋白質微粒。若溶液變色、混濁，或除了上述蛋白質微粒之外，還有其他顆粒，請勿使用。若對溶液的外觀有疑慮，請向您的藥師尋求協助。

步驟 2：選定注射部位(見圖 1)

1. 三個建議的注射部位為(1)大腿前面的中段；(2) 腹部，除了距離肚臍5公分範圍及(3)上臂**外側**(見圖一)。如果您是自行注射，勿選擇注射在上臂外側。

圖1

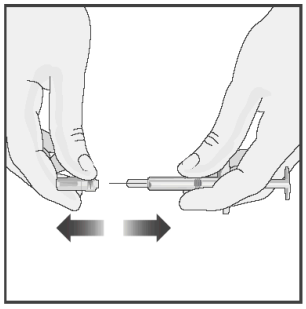


2. 每次新的注射請選擇不同的注射位置。每次新的注射應距離前一次注射位置距離至少3公分以上。請勿注射在皮膚有觸痛、傷痕、發紅或變硬等現象的區域。請避免注射在有疤痕或妊娠紋的區域。(將最近幾次的注射位置記錄下來，可能會很有幫助。)
3. 如果您患有乾癬，請不要直接注射在任何凸起、變厚、發紅或有鱗屑的皮膚上(牛皮癬皮膚損傷)。

步驟 3：注射恩博溶液

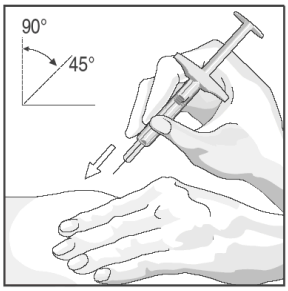
1. 用酒精棉以畫圈的方式清潔注射部位。在注射之前，請不要再碰觸這個區域。
2. 從平坦的工作檯上拿起針筒裝注射劑。筆直地取下針蓋(見圖2)。請小心不要彎曲或扭曲到針 蓋，以避免傷害到針頭。 移走針蓋時可能會從針頭滴出液體，這是正常現象。請勿碰觸到針或讓針碰觸到任何地方。請勿觸碰或撞擊針筒的推桿。如此做會造成液體漏出。

圖 2



3. 當皮膚清潔部位已經乾，用一隻手緊捏住皮膚。再用另一隻手向筆一樣握住針筒裝注射劑。
4. 在45度到90度角度快速將針插入皮膚(見圖3)。在經驗中你可以發現哪一個角度對你或小孩最舒服。請小心針插入皮膚的動作勿太慢或太用力。

圖 3



5. 當針完全插入皮膚後，請放手之前緊捏住皮膚的手。用你空出的手握著注射劑底端讓它穩住。慢慢穩定地推桿注射溶液(見圖4)。

圖 4



6. 當針管已空，請小心用剛才的角度拉出針。在注射部位可能會有一點出血。你可以用棉球或紗布按壓注射部位10秒。不要揉注射部位。如果必要可以用繃帶覆蓋注射部位。

步驟 4：耗材的處理

預充填的注射劑是單次使用。針管與針筒不可重複使用。請勿試圖重新蓋上針頭蓋。依照您的醫師、護士或藥師指示處理針管和針筒。

(2) 劑量分配器卡匣裝注射劑 25 毫克

使用說明

僅供皮下注射

重要資訊

- 請保管這份使用說明，此處呈現了製備和注射的各項步驟。
- 請您在閱讀並理解這份使用說明後，才可使用恩博。
- 請您在接受來自醫療專業人員的訓練後，才可使用恩博。
- 您的劑量分配器卡匣中含有單次劑量的恩博，務必只與 SMARTCLIC 裝置合併使用。
- 在這份使用說明中，將把劑量分配器卡匣和 SMARTCLIC 裝置稱為「卡匣」和「裝置」。
- 如果這是您第一次使用裝置，請您確保遵守獨立的使用者指南中的設定說明。在您完成設定之前，將無法使用裝置。
- **請勿**嘗試合併使用您的卡匣與其他裝置。
- **請勿**與他人共用您的卡匣和裝置。
- **請勿**搖晃您的卡匣或含有卡匣的裝置。
- 若您的卡匣的針頭蓋已被移除，**請勿**重複使用。
- 請避免讓液體濺灑在您的卡匣或裝置上。不可沖洗您的卡匣或裝置，或將它們放入水中。
- 請參考另一份裝置使用者指南的取用選單、使用訓練卡匣、進階使用和故障排除錯誤訊息。

儲存

- 將卡匣置於冰箱，溫度介於 2 ºC 到 8 ºC。**不可**冷凍。**請勿**將您的卡匣儲存在裝置中。
- 在使用卡匣前請將其儲存在原始包裝盒內，以避免陽光直射。
- 您可將卡匣儲存在不超過 25 ºC 的室溫下，最多可達 4 週。當藥物達到室溫後，**不可**將其放回冰箱。
- 將您的卡匣和裝置置於兒童和青少年看不到且無法取得的地方。
- 參考您的裝置使用者指南確認如何儲存和清理您的裝置。

您所需的耗材

- 將下列耗材**集合**放在乾淨、平坦的平面上：
    - 內含卡匣的恩博包裝盒
    - SMARTCLIC 裝置
    - 酒精棉
    - 乾淨棉球或紗布片 (未提供)
    - 合適的尖銳物收集盒 (未提供)。

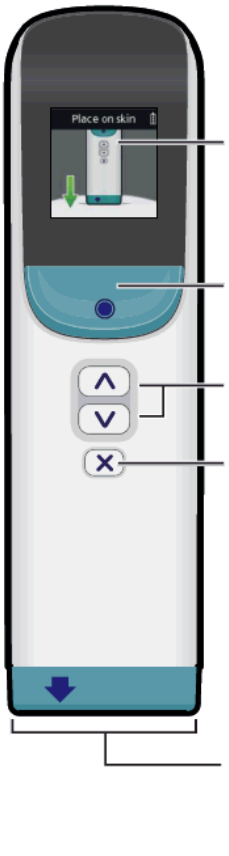
- 若包裝盒曾掉落或損毀，**請勿**使用。

註：如果您沒有全部的必需耗材，請詢問您的醫療專業人員。

您的裝置：

請參考使用者指南以取得更多資訊。

裝置頂端



LCD 顯示器

注射按鈕：

- 開啟裝置
- 開始注射
- 選取選單選項

在選單中上/下移動

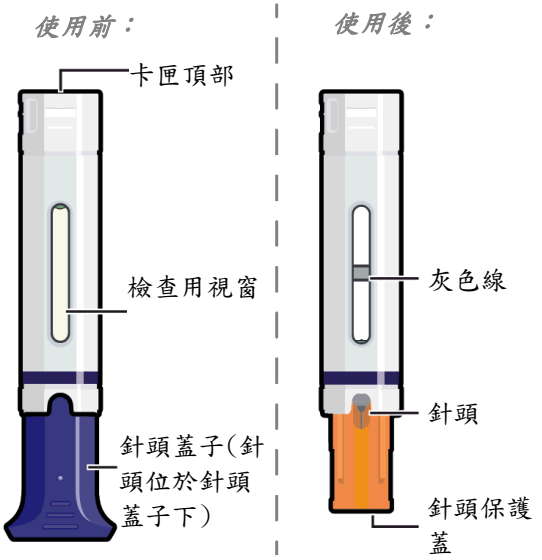
取消/退出

- 按住 1 秒以退出卡匣
- 取消選單選項

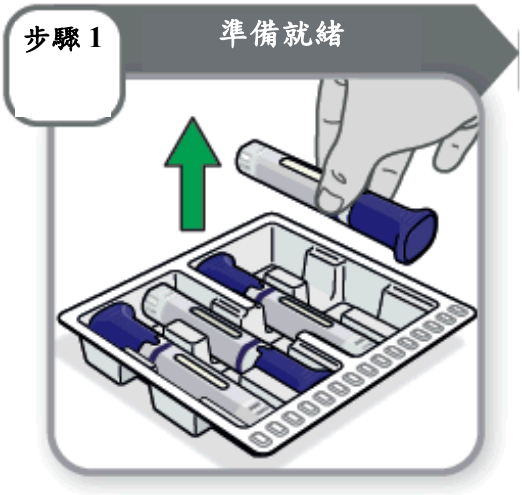
裝置底部 – 注射端

- 卡匣入口
- 藍色箭頭顯示注射點
- 皮膚感應器

您的卡匣

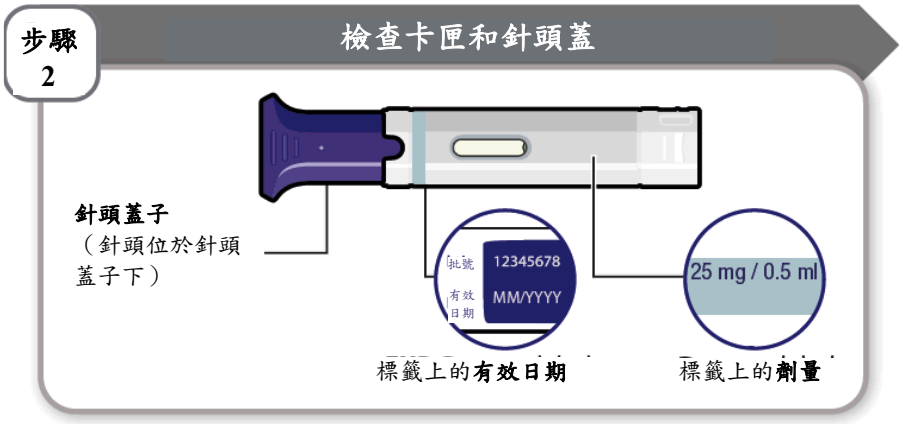


製備步驟

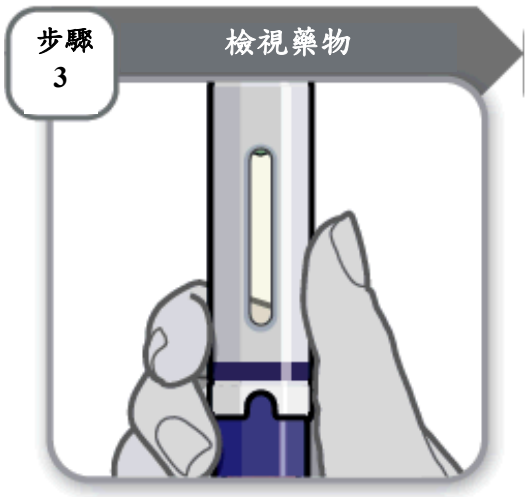


- 從包裝盒內的托盤中**取出** 1 個卡匣。
- 將包裝盒和托盤與所有沒用過的卡匣一起**放**回冰箱。
- **清洗**您的雙手並擦乾。
- 為了讓注射過程更舒適，請將您的卡匣放在室溫下約 **15 – 30** 分鐘，並避免陽光直射。

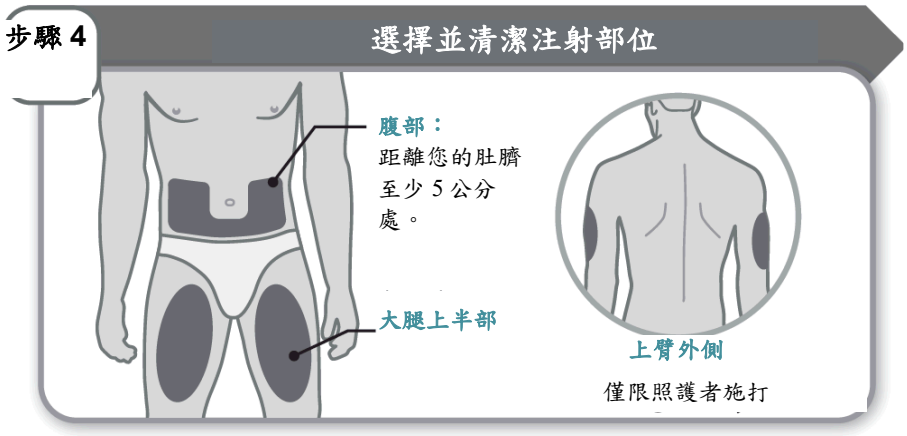
  請勿以其他方式加溫您的卡匣。



- **確認**標籤上的有效期限和藥物劑量。若已過有效期限或並非您的處方藥物劑量，**請勿**使用。
- **確認**您的卡匣，如有下列情況，**請勿**使用：
  - 曾經掉落，雖然看似沒有損傷
  - 有損傷
  - 針頭蓋鬆脫
  - 曾被冷凍或暴露於熱源
  - 曾被放置於室溫下超過 4 週
  - 曾在達到室溫後又被放回冰箱。
- 直到指示要求前，**請勿**移除針頭蓋。



- 透過檢視窗口**檢視**藥物，藥物應為澄清或略帶不透明，無色至淡黃色或淡棕色，可能含有半透明或白色的小型蛋白質微粒，這是正常的。
- 若藥物變色、混濁，或含有上述以外的其他顆粒，**請勿**使用。
- **請勿**搖晃您的卡匣。
  註：若您對藥物有任何問題，請聯絡您的醫療專業人員。

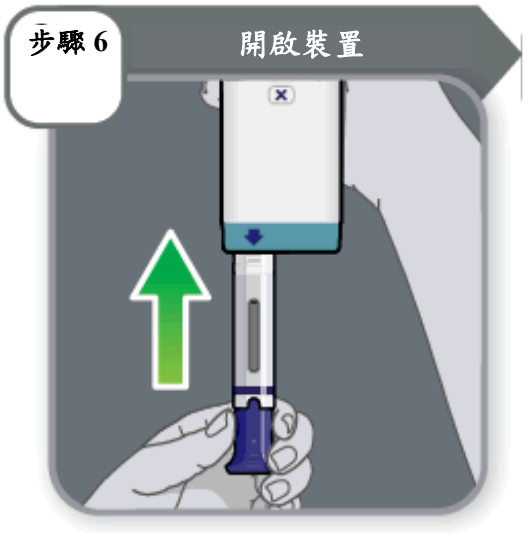


- 請**固定選擇**腹部、大腿上半部或上臂外側（僅限照護者施打）區域。
- 請**選擇**距離您前一次施打部位至少 3 公分，且距離您的肚臍至少 5 公分處作為注射部位。
- **請勿**注射在骨頭或皮膚有破損、瘀傷、發紅、疼痛（觸痛）或變硬的區域。避免注射在結疤或妊娠紋處
- **請勿**透過衣服注射。
  註：如果您患有乾癬，**請勿**直接注射在任何凸起、變厚、發紅或有鱗屑的皮膚斑塊或病灶上。
- 以提供的酒精棉**清潔**您的注射部位，並**讓其乾燥**。

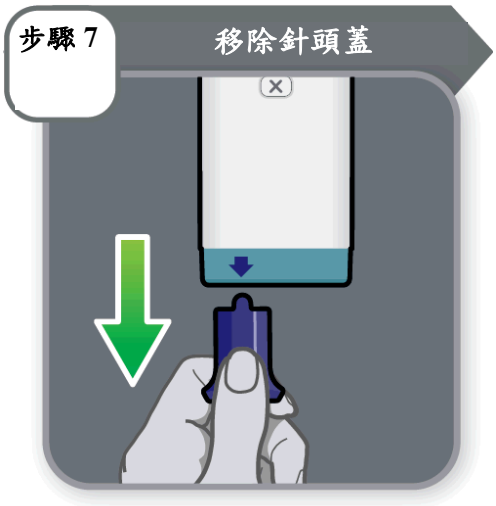


- 用另一片酒精棉**清潔**裝置的注射端。
- **讓**注射端在注射前達到乾燥。

注射步驟



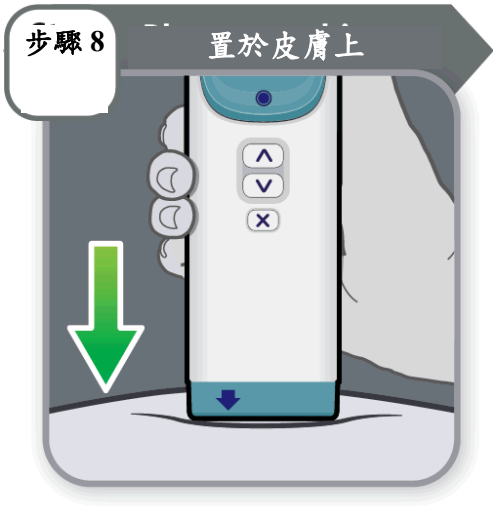
- 將您的卡匣穩固地**直線推入**卡匣門，不要轉動，直到您無法再繼續往前推為止。您的裝置將在卡匣正確插入時啟動。
- **確認**顯示面板顯示為 25 毫克且未超過有效期限。
  註：您的裝置將在無動作 90 秒後關閉。請長按注射鍵以重新啟動您的裝置。



- 穩固地下拉**移除**針頭蓋。
- 將針頭蓋**棄置**於合適的尖銳物收集盒中。
- 拔掉針頭蓋後盡快**注射**。
- **請勿**回套針頭蓋。

  注意：在移除針頭蓋後，**請勿**將您的手指插入裝置中，以避免針扎受傷。

  註：欲取消注射和退出您的卡匣時，請按取消 / 退出鍵 ⊗ 1 秒鐘。

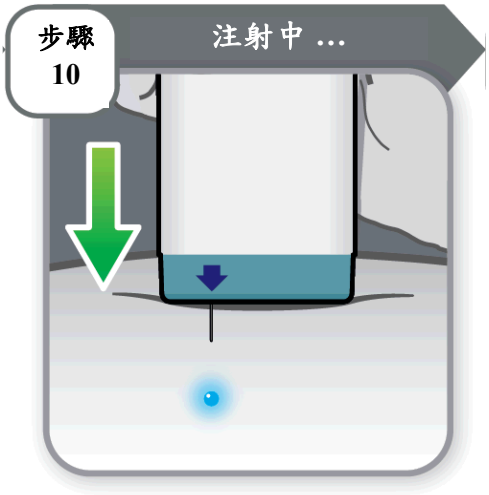


- 將您的裝置**放置**於注射部位上，讓**藍色箭頭**的指向與注射部位呈 90 度。
- **確認**您可以看見裝置上的顯示面板。
- **請勿**捏起注射部位附近的皮膚。

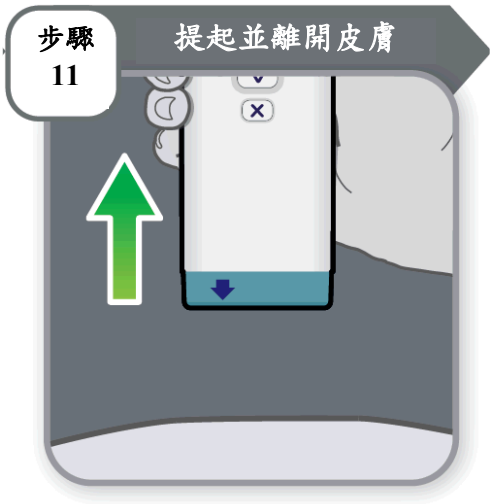
  注意：若您的裝置在插入卡匣的狀態下掉落，請退出並丟棄您的卡匣。請參考裝置使用者指南的故障排除頁面。



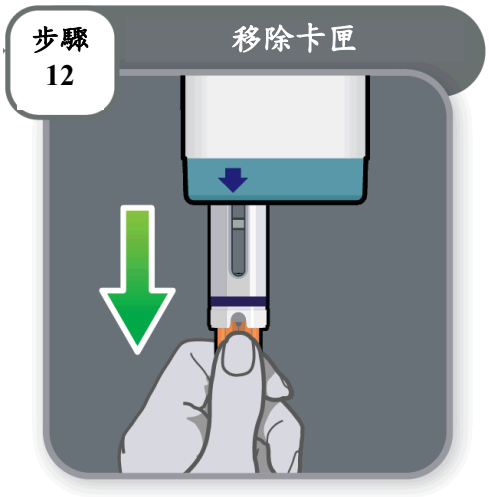
- 當顯示面板指示時，**長按**注射鍵以開始注射。
  註：在注射開始後，您可以鬆開注射鍵。



- 在等待注射藥物時，將您的裝置**固定**在皮膚上。
- **觀看**您的裝置上的顯示面板。
- 在顯示面板指示前，**請勿**移動、傾斜您的裝置，或將其移開皮膚。
  註：若您在指示前就移開裝置，**請勿**將其放回注射部位或另外再注射一次藥物。請與您的醫療專業人員聯絡以尋求建議。



- **提起並緊握**您的裝置，離開皮膚。您的裝置將顯示注射已完成。
- **等待。**您的卡匣將從裝置底部退出一部分。這需要花約 10 秒鐘。
  在這段時間內**請勿**蓋住裝置底部。
  請勿將您的手指插入裝置內，因為在這段時間內針頭會露出。
- 若您發現有出血點，請在注射部位上按壓棉球或紗布片，直到出血停止。**請勿**揉搓。



- 當您的裝置退出部分卡匣後，將它直線**拉出。**
- **確認**您的卡匣內沒有藥物，且可看見檢視窗中的灰色線。如否，則您可能沒有接受到完整的劑量。請與您的醫療專業人員聯絡，以取得建議。
- **請勿**重複使用您的卡匣，或再次插入裝置中。
- 遵照您的醫療專業人員或藥師根據當地健康安全法規所做出的指示，將使用過的卡匣直接**棄置**在合適的尖銳物收集盒中。

15. 其他

<u>處置特別注意事項</u>

任何未使用的藥品或廢棄物應依當地規定拋棄。

版本: SPC 20240412-3
原料藥廠及廠址：
Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ireland

製造廠及廠址：
Pfizer Manufacturing, Belgium NV
Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgium

藥商名稱：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司
藥商地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓