



安挺樂 皮下注射劑162毫克

Actemra 162mg for SC Injection

衛部菌疫輸字 第 000977 號

限由醫師使用

版本日期 2025-07-15

警語：嚴重感染的風險性

接受Actemra[®]治療的病人有較高因嚴重感染而可能導致住院或死亡的風險[請參見警語及注意事項(5.1.1)、副作用/不良反應(8)]。大部分發生感染的病人都同時併用免疫抑制劑(如: methotrexate或皮質類固醇)。

如果發生了嚴重感染，請暫停Actemra[®]治療直到感染情況得到控制。

曾通報的感染包含：

- 活動性結核病(可能以肺部或肺外疾病表現)，病人於Actemra[®]用藥前及用藥期間應進行潛伏性結核病篩檢。在開始投予Actemra[®]前，應先進行潛伏性結核病的治療。
- 侵入性黴菌感染，如：念珠菌病(candidiasis)、麴菌病(aspergillosis)、肺囊蟲病(pneumocystis)。有侵入性黴菌感染的病人，可能以瀰漫性的形式表現，而非集中在局部的疾病型態。
- 伺機性感染之致病原造成的細菌、病毒和其他感染。

對有慢性或復發性感染的病人開始治療前，應謹慎評估Actemra[®]治療的風險效益。

在Actemra[®]治療期間及治療後，應密切監測病人是否有感染的癥象或症狀發生，包含在治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的病人可能發生結核菌感染[請參見警語及注意事項(5.1.1)]。

- 開始用藥前應進行潛伏性結核病篩檢，並會診結核病專家以排除活動性結核病(含肺外結核)或潛伏性結核感染的可能性。如果檢查結果為陽性，在開始使用Actemra[®]前應先接受結核病藥物治療。

即使治療前潛伏性結核病篩檢為陰性，仍應在用藥期間持續監測是否有結核菌感染。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每支「安挺樂[®]皮下注射劑162毫克」含tocilizumab 162mg，容量為0.9毫升。

1.2 賦形劑

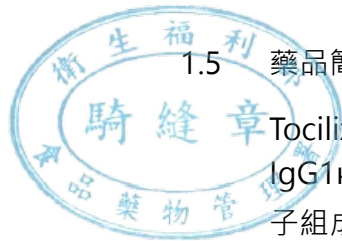
Polysorbate 80、L-arginine hydrochloride、L-methionine、L-histidine、L-histidine hydrochloride hydrate、water for injection。

1.3 劑型

注射液劑

1.4 藥品外觀

162mg/0.9mL澄清、無色至微黃色溶液，單劑預充針筒裝或預充針筒附注射筆裝。



1.5 藥品簡介

Tocilizumab為一種人類化重組抗人類介白素-6 (IL-6)受體之單株抗體，屬免疫球蛋白IgG1κ亞型，帶有典型的H₂L₂多肽結構。每一輕鏈及重鏈皆各由214及448個胺基酸分子組成。四個多肽鏈的分子內及分子間連結由雙硫鍵組成，主要成分的分子量約為148 kDa。此抗體係於哺乳類動物(中國倉鼠卵巢)細胞中製造而得。

皮下注射

Actemra[®] (tocilizumab)皮下注射劑為無菌、澄清、無色至微黃色、不含防腐劑、pH值約6.0的溶液供皮下注射使用。Actemra[®]皮下注射劑為接有安全針具、可立即使用的單次用型預充針筒(PFS)或預充針筒附注射筆的包裝。每支預充針筒或預充針筒附注射筆含0.9 mL (162 mg)的Actemra[®]。

2 適應症

2.1 類風濕性關節炎(RA)

Actemra[®]合併methotrexate (MTX)可用於治療成年人中度至重度類風濕性關節炎，曾使用一種或一種以上之DMARD藥物治療或腫瘤壞死因子拮抗劑(TNF antagonist)治療而反應不佳或無法耐受的病人。在這些病人中，若病人對MTX無法耐受或不適合繼續投與MTX，可給予Actemra[®]單獨治療。當Actemra[®]與MTX合併使用時，經X光量測，可減緩關節傷害惡化速度，此外，經HAQ-DI量表評估，可改善生理功能。

2.2 巨細胞動脈炎(GCA)

Actemra[®]適用於治療成人巨細胞動脈炎(GCA)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 類風濕性關節炎

Actemra[®]可單獨給藥，或與methotrexate合併使用。

本Actemra[®]皮下注射劑只可皮下注射給藥。

- 成人的建議劑量：

體重少於100公斤病人	皮下注射162毫克每兩週一次，視臨床反應可增加至每週一次。
體重等於或大於100公斤病人	皮下注射162毫克每週一次。

- 對由靜脈輸注治療轉為皮下注射治療的病人，應於下一個排定的靜脈輸注治療時間改投予第一劑皮下注射劑量。
- 若病人出現與劑量相關的實驗室檢驗結果變化，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球下降或血小板計數下降等，應暫停給藥或將皮下給藥的頻率由每週一次降低至每兩週一次[請參見用法及用量(3.1.4)、警語及注意事項(5.1.3)、副作用/不良反應(8.2.1)]。

3.1.2 巨細胞動脈炎



Actemra[®]用於治療成人GCA病人時的建議劑量為162毫克每週皮下注射一次，合併逐步減量的糖皮質激素。

依據臨床考量，或可處方162毫克每兩週皮下注射一次的劑量，合併逐步減量的糖皮質激素。

停用糖皮質激素之後，可單獨使用Actemra[®]治療。

- 如果出現與劑量相關的實驗室檢驗結果異常，包括肝臟酵素升高、嗜中性白血球下降或血小板計數下降，可能須暫停給藥[請參見用法及用量(3.1.4)]。

靜脈注射的給藥方式尚未被核准用於GCA。

3.1.3 給藥方式之一般考量

- 目前並沒有Actemra[®]與其他生物製劑類DMARDs，如TNF拮抗劑、IL-1R拮抗劑、抗CD20單株抗體，或選擇性共同刺激劑(selective co-stimulation modulators)等藥物合併使用的臨床資料，也應避免併用給藥，因為可能會加重免疫抑制的程度，並增加感染的風險。禁止Actemra[®]與其他生物製劑類DMARDs一起使用。
- 病人之絕對嗜中性白血球計數(ANC)低於2,000/mm³、血小板計數低於100,000/mm³，或ALT或AST大於正常值上限(ULN) 1.5倍者，不建議開始投予Actemra[®]。

3.1.4 因嚴重感染或實驗室數值異常所需的劑量調整

如果發生嚴重感染，需暫停Actemra[®]治療直到感染情況得到控制。

類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎

肝臟酵素異常[請參見警語及注意事項(5.1.3,5.1.4)]	
檢驗數值	因應方式
肝臟酵素 > 1~3倍正常值上限(ULN)	調整併用之MTX劑量 若病人肝臟酵素持續落於此範圍 • 對接受皮下注射Actemra[®]治療的病人，應將注射頻率降低至每兩週一次，或暫時停藥，直到ALT或AST恢復正常。重新開始使用Actemra[®]治療時應每兩週注射一次，然後視臨床狀況將注射頻率提高至每週一次。
肝臟酵素 > 3~5倍正常值上限(ULN) (須重複檢驗確認)	暫停Actemra [®] 用藥直到肝臟酵素降低至小於正常值上限3倍，然後依照上述肝臟酵素 > 1~3倍正常值上限(ULN)之方式給藥



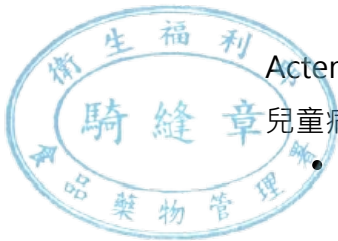
	如持續出現肝臟酵素數值高於正常值上限3倍，停止使用Actemra®
肝臟酵素 > 5倍正常值上限(ULN)	停止給予Actemra®

嗜中性白血球數量低下[請參見警語及注意事項(5.1.4)]	
檢驗數值 (cells/mm ³)	因應方式
ANC > 1,000	維持劑量
ANC 500 - 1000	暫停Actemra®用藥 當 ANC 數 值 升 至 > 1,000 cells/mm ³ ， 對接受皮下注射Actemra®治療的病人，重新開始使用Actemra®治療時應每兩週注射一次，然後視臨床狀況將注射頻率提高至每週一次。
ANC < 500	停止給予Actemra®

血小板計數低下[請參見警語及注意事項(5.1.4)]	
檢驗數值 (cells/mm ³)	因應方式
50,000~100,000	暫停Actemra®用藥 當 血 小 板 數 值 升 至 > 100,000 cells/mm ³ ， 對接受皮下注射Actemra®治療的病人，重新開始使用Actemra®治療時應每兩週注射一次，然後視臨床狀況將注射頻率提高至每週一次。
< 50,000	停止給予Actemra®

3.2 調製方式

皮下注射治療的準備工作與給藥指示



Actemra[®]皮下注射劑僅核准用於治療成人適應症，且不適用於治療患有PJIA或SJIA的兒童病人。Actemra[®]皮下注射劑不可用於靜脈輸注。

- 應確定病人適合在家進行皮下注射(SC)，並指示病人，如果出現任何過敏反應的症狀，應在施打下一劑之前告知健康照護專業人員。病人如果出現嚴重過敏反應的症狀，應立即就醫診治。Actemra[®]皮下注射劑應在醫師或健康照護人員的指導下使用。只要醫師/健康照護人員認為適合，在經過適當的皮下注射技巧訓練之後，病人便可自行注射Actemra[®]皮下注射劑，或由病人的照顧者來幫病人注射Actemra[®]。應指示病人或病人的照顧者遵循用藥須知(Instruction for use, IFU)中的詳細用藥說明。
- 注射用藥品在施打之前應先目視檢查是否有微粒異物及變色的現象。如果Actemra[®]預充針筒(Prefilled Syringe, PFS)或預充針筒附注射筆(Autoinjector, AI)中的注射劑有微粒異物、混濁或變色的現象，切勿使用。安挺樂[®]皮下注射劑應為無色至淡黃色的澄清溶液。如果預充針筒或預充針筒附注射筆的任何部份有破損的現象，切勿使用。
- 應囑咐使用Actemra[®]皮下注射劑的病人依照用藥須知(IFU)中的指示將針筒中的全部藥物(0.9毫升，含有162毫克Actemra[®])注入皮下。
- 每次注射都應輪換不同的注射部位，且不可注射於痣斑、疤痕、或是皮膚有觸痛、瘀傷、發紅、變硬或破損等現象的區域。

4 禁忌

禁用於已知對Actemra[®]過敏病人[請參見警語及注意事項(5.1.6)]。

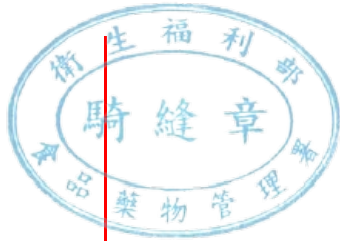
5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嚴重感染

在病人接受免疫抑制劑，包括Actemra[®]在內的藥品，曾經出現過嚴重感染甚至致命的案例報告，感染的病原包括細菌、分支桿菌、侵入性黴菌、病毒、原蟲或其他伺機性感染之致病原。最常出現的嚴重感染包括肺炎、泌尿道感染、蜂窩性組織炎、帶狀皰疹、腸胃炎、憩室炎、敗血症及細菌性關節炎[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]。Actemra[®]曾被報告過的伺機性感染包括結核菌、隱球菌(cryptococcus)、麴菌(aspergillosis)、念珠菌(candidiasis)以及肺囊蟲病(pneumocytosis)等。其他嚴重的感染雖然沒有在臨床試驗期間出現，也有可能發生，例如：組織漿菌症(histoplasmosis)、球黴菌症(coccidioidomycosis)、李斯特菌症(listeriosis)。病人的症狀可能較多是分散性的，而非集中在局部的疾病型態，發生感染的病人多數都同時在使用免疫抑制劑，如methotrexate或類固醇，這可能是除了本身類風濕性關節炎的疾病因子以外，更容易受到感染的影響因素。

健康照護專業人員在給予Actemra[®]時，應謹慎行事並考慮病人是否曾經有復發或慢性感染病史，或其他潛在之病症(如：憩室炎、糖尿病、間質性肺病等可能使病人易受感染之病症)。



活動性感染期間，包括局部感染，均不可給予Actemra[®]。下列病人在投予Actemra[®]前應仔細評估其風險與利益：

- 慢性感染或復發性感染的病人
- 曾與其它結核病人接觸者
- 具有嚴重或伺機性感染之病史者
- 曾居住或旅行至地方性結核菌或黴菌流行的地區
- 具有其他風險因子，因而可能導致病人較容易發生感染

在Actemra[®]投予期間及治療之後，應密切觀察是否出現感染相關的症狀，因為急性發炎症狀可能因為使用了免疫抑制劑而遭到壓制[請參見用法及用量(3.1.4)、副作用/不良反應(8.2.1)及病人使用須知(14)]。

如果在投予期間發生嚴重感染、伺機性感染或敗血症，應暫停給藥。在用藥期間若發生新的感染，應該立刻給予針對免疫受損病人的快速且完整之診斷檢查，並開始給予適當的抗菌治療及密切的觀察。

間質性肺病

肺功能受損可能會增加感染的風險。有關間質性肺病(包括肺炎和肺纖維化)的上市後報告中，其中部分案件後果為死亡。

結核病

在開始Actemra[®]治療前，應先評估病人的結核病風險，並檢測潛伏性結核菌感染。

對於過去有潛伏性結核病或活動性結核病病史的病人，且無法確認其曾經接受完整的抗結核治療；或是病人雖是潛伏性結核病篩檢陰性，但具有結核病感染風險者，均應考慮在開始Actemra[®]治療前給予抗結核治療。建議諮詢結核病專家以決定是否應給予病人抗結核治療。

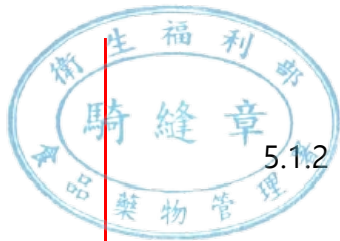
即使是開始治療前潛伏性結核病篩檢為陰性的病人，在用藥期間均應密切觀察是否出現結核病症狀。

建議在開始Actemra[®]治療前應為病人篩檢潛伏性結核病感染。在全球臨床試驗階段所發現的結核菌感染發生率為0.1%。經發現為潛伏性結核病人在開始Actemra[®]治療前均應該接受抗結核菌的標準治療。

病毒再活化

在使用免疫抑制性生物製劑治療時曾出現病毒再活化的案例；在Actemra[®]臨床試驗中曾有帶狀皰疹惡化的報告。在這些試驗中，並未出現B型肝炎再活化的報告；然而，篩檢為肝炎陽性反應者均被排除。B型肝炎帶原者或曾有肝炎病毒感染之病史(B型肝炎病毒表面抗原呈陰性、B型肝炎病毒核心抗體或表面抗體呈陽性)者接受抗風濕生物製劑治療，曾出現過B型肝炎病毒再活化的報告。

在投以Actemra[®]治療前應先給予病人篩檢B型肝炎與C型肝炎感染情形。如為慢性B型肝炎或慢性C型肝炎活性期病人，不應投以Actemra[®]治療。如為經肝炎專家確診屬於無症狀之帶原者，可投以Actemra[®]治療但需納入本藥



5.1.2

品之肝炎病人用藥安全性登錄系統審慎評估並定期觀察是否有肝炎病毒活化的情形(包含肝臟功能檢測值及肝炎病毒標記)。

胃腸道穿孔

在臨床試驗中，Actemra®治療的病人曾有出現胃腸道穿孔的報告，主要是以憩室炎併發症出現。Actemra®使用在患有腸道穿孔風險的病人應特別注意。病人若有發燒、新出現的下腹部症狀、以及排便習慣改變，應立即予以快速評估以確認是否可能是胃腸道穿孔 [請參見副作用/不良反應(8.2.1)]。

5.1.3 肝毒性

在使用Actemra®靜脈注射劑或皮下注射劑治療的病人中，曾觀察到嚴重的肝臟損傷病例。其中有些病例並曾導致必須進行肝臟移植或死亡。這些病例開始發生的時間從開始使用tocilizumab治療後數月至數年不等。雖然大多數病例都會出現轉胺酶明顯上升的現象(>5倍ULN)，但有些病例則是出現肝功能不全的徵兆或症狀，而轉胺酶僅輕微上升。

在隨機分組對照研究期間，使用Actemra®治療會導致轉胺酶上升的發生率升高[參見副作用/不良反應(8.2.1)]。將潛在具肝毒性的藥物(如MTX)和

Actemra®併用時，曾觀察到這些上升反應的發生頻率與程度增加的現象。

對RA與GCA病人，在開始使用Actemra®治療前應先取得肝功能檢查的結果(血清丙胺酸轉胺酶[ALT]、天冬胺酸轉胺酶[AST]、鹼性磷酸酶及總膽紅素)，在開始治療後的最初6個月期間應每4至8週檢查一次，之後並應每3個月檢查一次。對轉胺酶ALT或AST上升超過1.5倍ULN的RA或GCA病人，不建議開始使用Actemra®治療。對ALT或AST上升超過5倍ULN的病人，應停用Actemra®。關於以轉胺酶上升情形為基礎的建議劑量調整方式，請參見用法及用量(3.1.4)。

對通報出現可能意味發生肝臟損傷之症狀(如疲倦、厭食、右上腹不適、尿色顏色變深或黃疸)的病人，應立即進行肝功能檢查。在這種臨床情況下，如果發現病人的肝功能檢查結果異常(如ALT超過參考範圍上限的3倍，血清總膽紅素超過參考範圍上限的2倍)，應中斷Actemra®的治療，並進行檢查，以確定可能的導因。在肝功能檢查結果恢復正常之後，只有肝功能檢查結果異常為其他原因所致的病人才可重新開始使用Actemra®治療。

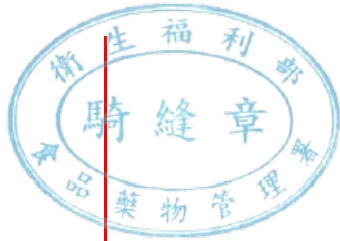
5.1.4 實驗室檢驗數值

類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎

嗜中性白血球減少症

接受Actemra®治療與嗜中性白血球低下的發生率升高有關。在長期延伸試驗及上市後臨床經驗中，因治療相關的嗜中性白血球低下症進一步導致感染的發生頻率為「不常見」。

- 若病人在開始接受Actemra®治療前之嗜中性白血球計數低下(即絕對嗜中性白血球計數(ANC) < 2,000/mm³)，則不建議開始Actemra®治



療。如果治療期間絕對嗜中性白血球計數降到 $500/\text{mm}^3$ 以下，則建議停止治療。

- 應於開始治療4-8週後監測一次嗜中性白血球數值，之後並應每3個月監測一次[請參見藥效藥理特性(10.2.1)]，並依照[用法及用量(3.1.4)]之建議按嗜中性白血球計數予以調整劑量。

血小板減少症

接受Actemra[®]治療與血小板計數下降有關。在臨床試驗中，與治療相關的血小板低下並未發生相關的嚴重出血事件[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]。

- 若病人在開始接受Actemra[®]治療前之血小板計數低下(即血小板 $< 100,000/\text{mm}^3$)，則不建議開始Actemra[®]治療。如果治療期間血小板降到 $50,000/\text{mm}^3$ 以下，則建議停止治療。
- 應於開始治療4-8週後監測一次血小板數值，之後並應每3個月監測一次，並依照[用法及用量(3.1.4)]之建議按血小板計數予以調整劑量。

肝臟酵素上升

參見5.3肝毒性。關於建議劑量調整方式[請參見用法及用量(3.1.4)]。

血脂異常

接受Actemra[®]治療與血脂指數上升有關，包括總膽固醇、三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇(LDL)及/或高密度脂蛋白膽固醇(HDL) [請參見副作用/不良反應(8.2.1)]。

- 在開始給予Actemra[®]治療4~8週後，應該開始監測血脂指數。
- 然後，病人應依照臨床治療準則(如美國NCEP)控制高血脂情形。

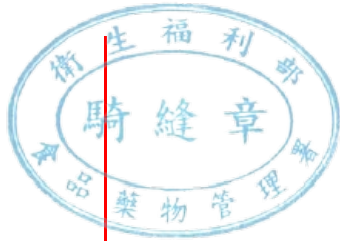
5.1.5 免疫抑制

接受Actemra[®]治療對惡性腫瘤的影響尚屬未知，但在臨床試驗期間曾發生過惡性腫瘤[請參見副作用/不良反應(8.2.1)]。Actemra[®]是一種免疫抑制劑，接受免疫抑制劑的治療可能會增加惡性腫瘤的風險。

5.1.6 過敏反應，包括嚴重過敏反應(anaphylaxis)

過敏反應，包括嚴重過敏反應，曾被報告與接受Actemra[®]相關，並曾有在靜脈輸注Actemra[®]後，因發生嚴重過敏事件而死亡的報告。在為期六個月的皮下注射Actemra[®]的類風濕性關節炎對照試驗中，因嚴重過敏反應或其它過敏反應而需停止治療的通報率為0.7 % (1068位病人有8例)，在所有接受皮下注射Actemra[®]治療的病人中則為0.7 % (1465位病人有10例)。須停止治療的反應包括泛發性紅斑、皮疹及蕁麻疹。注射部位的反應則被另外分類[請參見副作用/不良反應(8)]。

在上市後使用經驗中，使用各種劑量靜脈注射之Actemra[®] (併用或未併用其他治療藥物)治療的病人都曾有發生過敏反應，包括嚴重過敏反應及死亡的報告。在接受預投藥物治療的病人中也曾有發生過敏事件的報告。在先前曾發



生與未曾發生過敏反應的病人中，都曾有發生過敏反應包括嚴重過敏事件的報告，且最早在第一次輸注Actemra[®]時便會發生[請參見副作用/不良反應(8.3)]。此外有報告指出，在有自體發炎情況的病人接受Actemra[®]治療後產生嚴重的皮膚反應，包括藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)。對於接受皮下注射Actemra[®]治療的病人，應告知如果發生任何過敏反應的症狀，應立即就醫。如果發生過敏反應，應立即停止Actemra[®]治療，及時接受治療並進行監測直到徵兆和症狀消失。

5.1.7 去髓鞘症狀(Demyelinating Disorder)

接受Actemra[®]治療對去髓鞘症狀的影響尚屬未知，但在類風濕性關節炎臨床試驗期間曾罕見發生過多發性硬化症以及慢性發炎性去髓鞘神經病變(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)。應注意病人是否出現去髓鞘症狀。在開立處方給曾有去髓鞘病變相關病史，或近期內曾經發作過的病人，應特別注意。

5.1.8 活動性肝臟疾病及肝功能受損

對活動性肝臟疾病及肝功能受損病人，不建議給予Actemra[®]治療[請參見副作用/不良反應(8.2.1)、特殊族群注意事項(6.6)]。

5.1.9 疫苗接種

活性疫苗不可與Actemra[®]同時投予，因為臨床安全性尚未確立。並沒有研究資料顯示在接受Actemra[®]治療期間施打活性疫苗是否會造成二度傳染。也並沒有資料說明在接受Actemra[®]治療期間疫苗是否會失效。由於抑制了IL-6的路徑可能會干擾對新抗原的正常免疫反應，因此，建議所有病人，尤其是兒童或老年病人與全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)病人，如果可能的話，在接受Actemra[®]治療之前應該先接種所有現行免疫接種指引所建議的疫苗。接種活性疫苗與開始使用Actemra[®]治療之間的時間隔應符合現行疫苗接種指引中關於使用免疫抑制劑的規範。

5.2 藥物濫用及依賴性

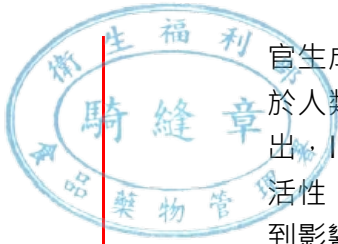
目前尚未進行Actemra[®]藥物依賴性研究，但目前無證據顯示Actemra[®]會產生藥物依賴性。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險總結

目前從懷孕暴露登錄研究、回溯性世代研究、藥品安全監視和已發表文獻中獲得的Actemra[®]相關數據，尚不足以認為本品有藥品相關的重大出生缺陷、流產或其他對於孕婦或胎兒造成不良結果的風險，這些研究存在方法學上的局限性，包括tocilizumab暴露組的樣本量小、缺少暴露和結果的資訊以及缺乏對外在因素的調整。單株抗體，如tocilizumab，在第三孕期會透過主動運輸通過胎盤，並可能會影響出生前暴露於藥物之嬰兒的免疫反應[請參見臨床考量]。在動物生殖研究中，於馬來猴在器



官生成過程中靜脈注射投予tocilizumab，會導致流產/胚胎-胎兒的死亡，其劑量相當於人類最高建議劑量(每2至4週靜脈注射8 mg/kg)的1.25倍(含)以上。動物試驗文獻指出，IL-6傳訊作用受到抑制可能會干擾子宮頸的成熟與擴張，以及子宮平滑肌的收縮活性，因此可能導致分娩延遲[參見試驗資料]。根據動物試驗的資料，可能有使胎兒受到影響的風險。

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。所有的孕婦都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。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至4%與15至20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

在懷孕過程中，單株抗體通過胎盤的量會不斷增加，並會在第三孕期達到最大量。對出生前曾暴露於Actemra®的嬰兒，投予活性疫苗或活性減毒疫苗之前應先考慮其風險及效益[請參見警語及注意事項(5.1.9)]。

疾病相關的孕婦風險

依據已發表的資料，患有類風濕性關節炎的女性出現不良妊娠結果的風險與疾病活動度的增加有關。不良妊娠結果包括早產（在妊娠37週前分娩）、低出生體重（少於2500克）的嬰兒，以及出生時胎兒小於妊娠年齡 (Small for gestational age)。

試驗資料

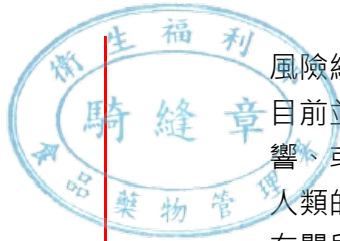
動物實驗數據

在一項馬來猴的胚胎-胎兒發育毒理研究中，於孕期(gestation day, GD)第20-50天的器官生成期間每天對孕猴靜脈注射2、10或50 mg/kg的tocilizumab。各劑量組皆未出現畸胎/形態異常現象，但在母體靜脈注射10及50 mg/kg(相當於靜脈注射人類最高建議劑量的1.25倍(含)以上)的劑量下，其流產/胚胎-胎兒死亡的機率較高。

以tocilizumab的鼠類似物對小鼠進行之研究中，自著床後(GD 6)至生產後21天(斷奶)期間每3天對母鼠以靜脈注射施予50 mg/kg劑量，結果顯示幼鼠於產前、後的發展並未出現負面影響。幼鼠的發展、行為、學習能力、免疫功能及生殖能力皆未出現功能性障礙。

分娩時，子宮頸及子宮平滑肌中的IL-6會明顯升高。文獻指出，IL-6傳訊作用受到抑制可能會干擾子宮頸的成熟與擴張，以及子宮平滑肌的收縮活性，因此可能導致分娩延遲。在缺乏IL-6的小鼠(IL6-/-基因剔除小鼠)中，分娩的時間有較野生型(IL6+/+)小鼠延遲的現象。對IL6-/-基因剔除小鼠投予基因重組IL-6可使生產時間恢復正常。

6.2 哺乳



風險總結

目前並無任何關於tocilizumab是否會出現於人類乳汁、本藥對餵哺母乳之嬰兒的影響、或本藥對乳汁生成作用之影響等方面的資料。母體的免疫球蛋白G (IgG)會出現於人類的乳汁中。如果tocilizumab會轉移進入人類的乳汁，目前仍不確知tocilizumab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何種影響。由於缺乏授乳期間的臨床資料，目前並無法確定在授乳期間使用Actemra[®]對嬰兒所帶來的風險；因此，應將餵哺母乳對發育與健康的好處和母親對Actemra[®]的臨床需求，以及tocilizumab或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的可能不良影響放在一起考慮。

6.4 小兒

目前尚未對2歲以下的兒童進行過相關的研究。目前尚未對兒童病人進行過皮下注射(SC)給藥的研究。曾以tocilizumab的鼠源類似物對幼鼠進行測試，結果並未產生任何毒性作用。尤其是在骨骼生長、免疫功能及性成熟方面皆未發現任何損害。

6.5 老年人

在研究SC-I與SC-II中共有1069位病人接受皮下注射Actemra[®]的治療，有295位病人達65歲(含)以上，其中75歲(含)以上的病人共有41位。65歲(含)以上病人接受Actemra[®]治療後發生嚴重感染的發生率較未滿65歲者高。由於老年人族群較可能受到感染，因此為老年病人開立本藥時應特別注意風險。

6.6 肝功能不全

目前尚未建立肝功能不全者(含血清學檢驗呈B肝及C肝陽性者)使用Actemra[®]的安全性及療效報告[請參見警語及注意事項(5.1.8)]。

6.7 腎功能不全

不需為輕度或中度腎功能不全者調整劑量。目前尚未針對重度腎功能不全者使用Actemra[®]之療效與安全性進行相關研究[請參見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

7.1 用以治療成人適應症的併用藥物

在類風濕性關節炎病人的族群藥物動力學分析中，並未發現tocilizumab的清除率受到methotrexate (MTX)、非類固醇抗發炎藥物或皮質類固醇類藥物影響。

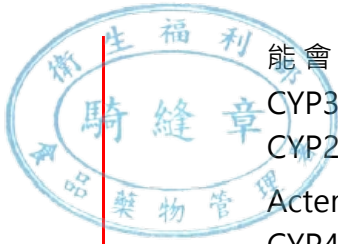
使用單劑靜脈輸注Actemra[®] 10 mg/kg合併每週一次的MTX 10-25 mg，對於MTX的藥物暴露量不會造成具臨床顯著性的影響。

Actemra[®]與生物性疾病修飾抗風濕藥物(如TNF拮抗劑等)併用的結果仍待研究[請參見用法及用量(3.1.1)]。

在GCA病人中，並未發現併用的皮質類固醇類藥物會對tocilizumab的暴露量造成任何影響。

7.2 與CYP P450受質之交互作用

肝臟內的Cytochrome P450活性會受到感染及發炎性刺激(例如IL-6等細胞激素)影響而活性下降。在類風濕性關節炎病人，Tocilizumab可藉由抑制IL-6的訊號傳遞，回復CYP450的活性，進而增加了CYP450受質類藥物的代謝。體外試驗顯示tocilizumab可



能會影響多種CYP酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4)表現，但對於CYP2C8或運輸蛋白的影響仍未知。在Omeprazole (由CYP2C19及CYP3A4代謝)及simvastatin (由CYP3A4代謝)的體內試驗中，在給予單劑Actemra[®]一週後藥物暴露量分別降低28%及57%。Tocilizumab的使用對於那些經CYP450代謝且治療指數狹窄的藥物可能有臨床顯著的影響，因此此類藥物之劑量需隨各人調整。使用以上類型藥物的病人於開始或中斷Actemra[®]療程時，應對藥物療效(例如warfarin)或藥物濃度(例如cyclosporine或theophylline)進行監測，並於必要時對各別藥物劑量進行調整。醫師開立處方時，應注意Actemra[®]與CYP3A4受質藥物(口服避孕藥、lovastatin或atorvastatin等)併用可能會引起藥效降低的非預期影響；即使停止用藥，tocilizumab對於CYP450的酵素活性影響仍可持續數週[請參見藥物動力學特性(11)]。

7.3 活性疫苗

正在使用Actemra[®]治療者不得接受活性疫苗[請參見警語及注意事項(5.1.9)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重不良反應在本仿單的其他段落有詳細的說明：

- 嚴重感染[請參見警語及注意事項(5.1.1)]
- 胃腸道穿孔[請參見警語及注意事項(5.1.2)]
- 實驗室檢驗數值[請參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 免疫抑制[請參見警語及注意事項(5.1.5)]
- 過敏反應，包括嚴重過敏反應[請參見警語及注意事項(5.1.6)]
- 去髓鞘症狀[請參見警語及注意事項(5.1.7)]
- 活動性肝臟疾病及肝功能受損[請參見警語及注意事項(5.1.8)]

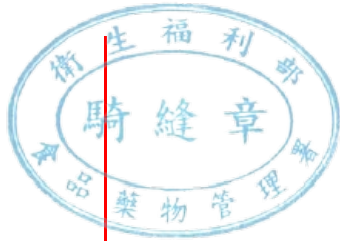
由於不同藥品的臨床試驗是在不同的情況下執行的，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率並不能與另一種藥物的臨床試驗結果直接比較，也不一定能夠預測在較多病人實際接受臨床治療時的不良反應發生率。

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 皮下投予Actemra[®] (Actemra[®]-SC)治療類風濕性關節炎的臨床試驗經驗

以下所列之皮下注射Actemra[®]用在治療類風濕性關節炎的資料係來自2項雙盲、對照性多中心研究。研究SC-I是一項不劣性研究，旨在針對1262位成人類風濕性關節炎病人比較每週皮下注射(SC)一次tocilizumab 162 mg與每4週靜脈輸注(IV)一次tocilizumab 8 mg/kg的療效與安全性。研究SC-II是一項安慰劑對照性優越性研究，旨在針對656位病人評估每兩週皮下注射(SC)一次tocilizumab 162 mg或安慰劑的安全性與療效。這兩項研究中的所有病人都接受背景藥物非生物製劑類DMARDs的治療。

所觀察到的皮下注射Actemra[®]的安全性和靜脈輸注Actemra[®]的已知安全性概況相符合，唯一的例外是注射部位反應，在皮下注射(SC) Actemra[®]組中，注射部位反應的發生率要高於皮下注射安慰劑組(靜脈輸注組)。



注射部位反應

在為期6個月的對照研究期間，研究SC-I的每週皮下注射(SC) Actemra®組與安慰劑組(靜脈輸注組)中的注射部位反應發生率分別為10.1% (64/631)與2.4% (15/631)。在研究SC-II中，每兩週皮下注射(SC) Actemra®組與安慰劑組中的注射部位反應發生率分別為7.1% (31/437)與4.1% (9/218)。這些注射部位反應(包括紅斑、搔癢、疼痛及血腫)皆為輕至中度的反應。大部份的反應都會自然消退，不須施以任何治療，並且都不須停藥。

免疫誘導反應性

在研究SC-I的6個月對照研究期間，有0.8% (5/625)的皮下注射(SC) Actemra®組病人與0.8% (5/627)的靜脈輸注(IV)組病人出現抗tocilizumab抗體，這些病人也都出現中和性抗體。在SC-II中，有1.6% (7/434)的皮下注射(SC) Actemra®組病人與1.4% (3/217)的安慰劑組病人出現抗tocilizumab抗體；其中有1.4% (6/434)的皮下注射(SC) Actemra®組病人與0.5% (1/217)的安慰劑組病人也出現中和性抗體。

在所有的曝藥組中，共有1454(99%)位接受皮下注射(SC) Actemra®治療的病人進行tocilizumab抗體檢測，結果有13位(0.9%)病人出現抗tocilizumab抗體，其中有12位(0.8%)病人也出現中和性抗體。

該比例與靜脈注射經驗相當。在出現抗體與發生不良事件或臨床治療反應降低之間，並未發現任何關聯性。

實驗室檢驗異常

嗜中性白血球減少症

在6個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，每週皮下注射一次Actemra®與每兩週皮下注射一次Actemra®的病人分別有2.9%及3.7%發生嗜中性白血球下降至低於 $1 \times 10^9/L$ 的現象。

嗜中性白血球下降至低於 $1 \times 10^9/L$ 與嚴重感染的發生之間並無明確的關聯性。

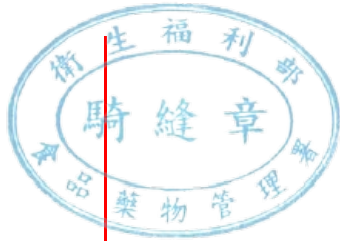
血小板減少症

在Actemra®的6個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，並無任何病人發生血小板計數下降至等於或低於 $50,000/mm^3$ 的現象。

肝臟酵素上升

在6個月對照性臨床試驗的常規實驗室監測期間，每週皮下注射一次Actemra®的病人，發生ALT或AST升高達3倍ULN (含)以上的現象分別為6.5%及1.4%。每兩週皮下注射一次Actemra®的病人，發生ALT或AST升高達3倍ULN (含)以上的現象分別為3.4%及0.7%。

血脂參數上升



在皮下注射(SC) Actemra[®]的6個月臨床試驗的常規實驗室監測期間，有19%每週注射一次的病人、19.6%每兩週注射一次的病人、以及10.2%注射安慰劑的病人發生總膽固醇持續升高至超過6.2 mmol/l (240 mg/dL)的現象，且每週皮下注射(SC)一次Actemra[®]、每兩週皮下注射(SC)一次Actemra[®]及注射安慰劑的病人分別有9%、10.4%及5.1%發生LDL持續升高至4.1 mmol/l (160 mg/dL)的現象。

未曾使用MTX治療的早期RA

研究VII (WA19926)曾針對1162位先前未曾使用MTX合併生物製劑治療的早期中至重度RA病人進行評估。在tocilizumab治療組中所觀察到的整體安全性概況和tocilizumab的已知安全性概況大致相同。

- 8.2.2 皮下投予Actemra[®] (Actemra[®]-SC)治療巨細胞動脈炎病人的臨床試驗經驗一項收錄251位GCA病人的第III期研究(WA28119)曾針對皮下注射用Actemra[®] (tocilizumab)的安全性進行評估。在這項研究的12個月雙盲安慰劑對照階段中，Actemra[®] GCA組所有曝藥族群中的總病人年期為138.5病人年。在Actemra[®]治療組中所觀察到的整體安全性概況和Actemra[®]的已知安全性概況大致相同。整體而言，GCA病人中的感染發生率要高於RA病人。在Actemra[®]每週一次治療組中，感染/嚴重感染事件的發生率為每100病人年200.2/9.7例，在Actemra[®]每兩週一次治療組中為每100病人年160.2/4.4例，相較之下，在安慰劑+26週prednisolone逐步減量治療組中為每100病人年156.0/4.2例，在安慰劑+52週逐步減量組中為每100病人年210.2/12.5例。

8.3 上市後經驗

在Actemra[®]靜脈點滴注射劑獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此並無法確實估算其發生頻率，或是確立其與使用藥物的因果關係。

- 過敏反應：致命的嚴重過敏反應、史蒂芬強生症候群Stevens-Johnson Syndrome (SJS)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(DRESS)[請參見警語及注意事項(5.1.6)]

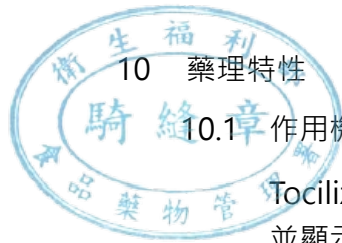
- 胰臟炎

藥物誘發性肝臟損傷、肝炎、肝臟衰竭、黃疸[參見警語及注意事項(5.1.3)]

9 過量

目前Actemra[®]用藥過量的相關記錄仍相當有限。一件意外用藥過量的案例為一位多發性骨髓瘤病人接受40 mg/kg的靜脈注射Actemra[®]劑量，但未發現不良藥物反應。健康志願受試者接受最高達28 mg/kg的劑量後並未出現嚴重不良藥物反應，但5位接受28 mg/kg劑量的病人皆出現劑量限制性之嗜中性白血球低下症。

若用藥過量時建議對病人進行不良反應症狀監控。發生不良反應的病人應為症狀接受適當治療。



10.1 作用機轉

Tocilizumab可與可溶性及嵌附於膜上的兩種IL-6接受體(sIL-6R及mIL-6R)進行結合，並顯示可抑制IL-6藉由這些受體所調節的訊號傳遞。IL-6為一種多效促發炎細胞激素，由T細胞、B細胞、淋巴球、單核球及纖維母細胞釋出。IL-6已證實與T細胞活化、促進免疫球蛋白分泌、啟動急性期之肝臟蛋白質合成，以及刺激造血前驅細胞增生與分化等多種生理反應有關。在類風濕性關節炎等發炎反應中，局部滑囊及表皮細胞所分泌的IL-6將引發局部關節進一步釋出IL-6。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 藥效學

臨床試驗中使用Actemra[®] 4 mg/kg或8 mg/kg的靜脈注射(IV)劑量或每週或每兩週皮下注射162毫克的劑量治療類風濕性關節炎病人，最快在第二週即可發現C反應蛋白(CRP)降至正常範圍，並發現藥效學反應因子變化(例如類風濕因子、紅血球沉降速率(ESR)、血清類澱粉A、纖維蛋白原降低，以及血紅素上升)；其中使用8 mg/kg者有較明顯改善。對GCA病人、PJIA病人與SJIA病人投予Actemra[®]之後亦可觀察到藥效學方面的變化(CRP、ESR降低及血紅素上升)。目前並不確知這些藥效學發現和臨床療效之間的關聯性。

健康受試者接受靜脈注射2至28 mg/kg及皮下注射81至162 mg的Actemra[®]之後，絕對嗜中性白血球計數於給藥後3至5天後降至曲線之最低點，嗜中性白血球回升的情形與劑量呈相關性；類風濕性關節炎病人與GCA病人使用Actemra[®]後嗜中性白血球絕對數量的變化狀況亦同[請參見警語及注意事項(5.1.4)]。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性與生育能力影響

目前尚未進行tocilizumab致癌性的長期動物試驗。文獻指出，IL-6通路可促使免疫細胞對腫瘤微環境的監控增強，從而媒介抗腫瘤反應。不過，目前已發表的證據也顯示，透過IL-6接受體所產生的IL-6傳訊作用可能涉及導致腫瘤發生的通路。目前並不確知人類因使用會阻斷透過IL-6接受體所產生之傳訊作用的抗體(如tocilizumab)而發生腫瘤的風險。

在每三天靜脈注射50 mg/kg之tocilizumab鼠源類似物的公小鼠與母小鼠中，生育力與生殖能力並未受到影響。

11 藥物動力學特性

Tocilizumab之PK的特徵為由線性清除作用與Michaelis-Menten排除作用組合而成的非線性排除作用。Tocilizumab之排除作用的非線性部份會導致其暴露量的增加情形高於劑量比例關係。Tocilizumab的藥物動力學參數並不會隨時間而改變。由於總清除率取決於tocilizumab的血清濃度，因此，tocilizumab的半衰期也具有濃度依賴性，並且會隨血清濃度的程度而改變。截至目前為止，以任何受試病人族群所進行的族群藥物動力學分析皆顯示，擬似清除率與出現抗藥物抗體之間並無任何關聯性。

類風濕性關節炎-靜脈投予及皮下投予

健康受試者與類風濕性關節炎病人的藥物動力學特性相似。

族群PK模型係採用由研究I、研究III、研究IV和研究V之1793位病人的IV資料庫，以及研究SC-I和SC-II之1759位病人的IV與SC資料庫所構成的分析資料庫。採用 C_{mean} 取代 AUC_{tau} ，因為就不同投藥間隔的劑量療法而言，投藥期間的平均濃度要比 AUC_{tau} 更能代表可比較的暴露量。

在較高的血清濃度下，tocilizumab的總清除率主要取決於線性清除率，從族群參數估計而得的終端半衰期約為21.5天。

就每4週一次靜脈投予4 mg/kg tocilizumab的劑量而言，在穩定狀態下，tocilizumab之 C_{max} 、 C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為86.1 (44.8-202) mcg/mL、0.1 (0.0-14.6) mcg/mL及18.0 (8.9-50.7) mcg/mL。就每4週一次靜脈投予8 mg/kg tocilizumab的劑量而言，在穩定狀態下，tocilizumab之 C_{max} 、 C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為176 (75.4-557) mcg/mL、13.4 (0.1-154) mcg/mL及54.0 (17-260) mcg/mL。在4至8 mg/kg IV每4週一次的劑量範圍內， C_{max} 會隨劑量成正比升高， C_{mean} 與 C_{trough} 則會以高於劑量正比關係的模式升高。在穩定狀態下，8 mg/kg所達到的 C_{mean} 與 C_{trough} 分別要比4 mg/kg高出3.0倍與134倍。

多次投予4與8 mg/kg IV Q4W的劑量之後， AUC 與 C_{max} 的蓄積率都很低，而 C_{trough} 的蓄積率則較高(分別為2.62與2.47)。就 C_{max} 而言，在第1次IV輸注之後即可達到穩定狀態數值的90%以上。就 AUC_{tau} 與 C_{mean} 而言，4 mg/kg與8 mg/kg IV分別可於第1次及第3次輸注之後達到穩定狀態數值的90%，而在 C_{trough} 方面，兩種劑量都可於第4次IV輸注之後達到穩定狀態數值的90%左右。

就每2週一次皮下投予162 mg的劑量而言，tocilizumab之穩定狀態 C_{max} 、 C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為12.1 (0.4-49.3) mcg/mL、4.1 (0.0-34.2) mcg/mL及9.2 (0.2-43.6) mcg/mL。

就每週一次皮下投予162 mg的劑量而言，tocilizumab之穩定狀態 C_{max} 、 C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為49.8 (3-150) mcg/mL、42.9 (1.3-144) mcg/mL及47.3 (2.4-147) mcg/mL。投予162 mg SC QW療法後所達到的暴露量要比162 mg SC Q2W療法高出5.1倍(C_{mean})至10.5倍(C_{trough})。

這兩種SC療法的多次投藥後蓄積率都要高於IV療法，其中以 C_{trough} 的蓄積率最高(162 mg SC Q2W與162 mg SC QW分別為6.02 與6.30)。在較低的濃度下，由於非線性清除作用的影響， C_{trough} 的蓄積率預期會較高。就 C_{max} 而言，Q2W與QW療法分別可於第5次及第12次SC注射後達到穩定狀態數值的90%以上。就 AUC_{tau} 與 C_{mean} 而言，162 mg SC Q2W與QW療法分別可於第6次及第12次注射後達到穩定狀態數值的90%。在 C_{trough} 方面，162 mg SC Q2W與QW療法分別可於第6次及第12次注射後達到穩定狀態數值的90%左右。

族群PK分析顯示，體重是一個會影響tocilizumab之藥物動力學的重要共變數。當以mg/kg為基礎IV投藥時，體重 ≥ 100 公斤者所達到的平均穩定狀態暴露量預期會高於病人族群的平均值。因此，對RA病人，每次輸注的tocilizumab劑量不建議超過800毫克[參見用法及用量(3.1.1)]。由於SC投予tocilizumab是採用穩定劑量，因此，透過此途徑投藥時並不需調整劑量。

MRA 231JP試驗的藥物動力學資訊

有一個雙盲、對照為期12週之試驗，以tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks且反應不佳之類風濕性關節炎病人為研究對象，試驗組別分為tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks (Q2W) 組及tocilizumab皮下投予162 mg/1 week (QW) 組；其結果顯示在第12週的tocilizumab血清波谷濃度曲線如下圖1。

在試驗開始後之第12週，tocilizumab皮下投予162 mg/1 week (QW) 組的血清tocilizumab濃度為 19.7 ± 14.3 mcg/mL (平均值 $\pm$ 標準差)，tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks (Q2W) 組為 3.94 ± 3.12 mcg/mL (平均值 $\pm$ 標準差)。

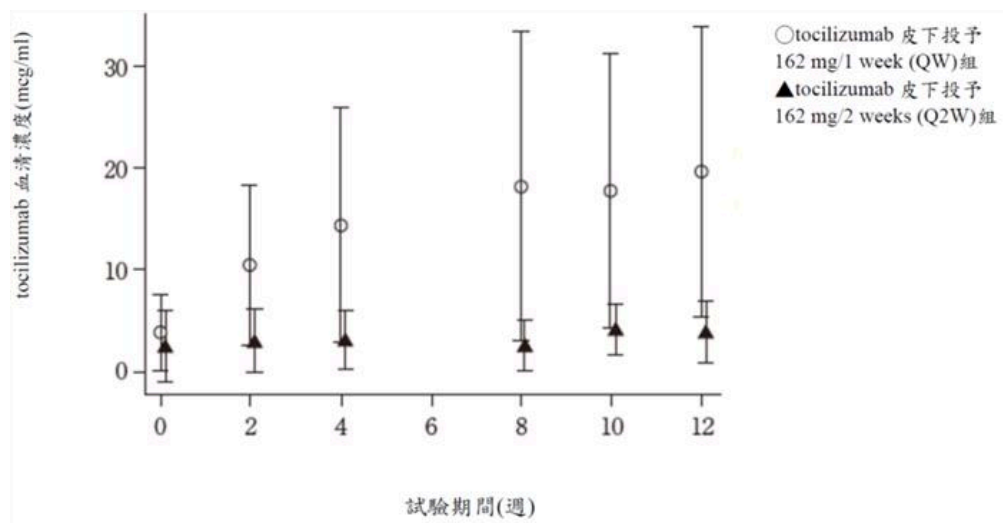


圖1: 以tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks而反應不佳之類風濕性關節炎病人為研究對象，其tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks (Q2W組)及tocilizumab皮下投予162 mg/1 week (QW組)，重複投予tocilizumab之血清波谷濃度曲線(平均值 $\pm$ 標準差)；(在第12週時，QW組有19名病人；Q2W組有13名病人)

巨細胞動脈炎-皮下投予

Tocilizumab在GCA病人中的藥物動力學乃是透過一項針對涵蓋149位接受162毫克每週皮下注射一次或162毫克每兩週皮下注射一次治療之GCA病人的資料庫所進行的族群藥物動力學分析獲得確認。

就162毫克每週一次的劑量而言，tocilizumab的穩定狀態 C_{max} 、 C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為72.1 (12.2-151) mcg/mL、67.2 (10.7-145) mcg/mL與70.6 (11.7-149) mcg/mL。 C_{mean} 或 AUC_{tau} 、 C_{trough} 與 C_{max} 的蓄積率分別為10.9、9.6與8.9。可於17週後達到穩定狀態。

就162毫克每兩週一次的劑量而言，tocilizumab的穩定狀態 C_{max} 、 C_{trough} 及 C_{mean} 的估計中位數(範圍)分別為17.2 (1.1-56.2) mcg/mL、7.7 (0.1-37.3) mcg/mL與13.7 (0.5-49) mcg/mL。 C_{mean} 或 AUC_{tau} 、 C_{trough} 與 C_{max} 的蓄積率分別為2.8、5.6與2.3。可於14週後達到穩定狀態。

吸收

對RA與GCA病人皮下注射(SC)給藥後，吸收半衰期約為4天。皮下注射配方的生體可用率為80%。

在RA病人中，每週投予一次tocilizumab後的 T_{max} 中位數為2.8天，每兩週投予一次tocilizumab後為4.7天。

在GCA病人中，每週投予一次tocilizumab後的 T_{max} 中位數為3天，每兩週投予一次tocilizumab後為4.5天。

分布

Tocilizumab自靜脈注入後將分兩階段進行排除。類風濕性關節炎病人的中央分布體積為3.5 L、周邊分布體積為2.9 L，故穩定狀態分布體積共為6.4 L。

在GCA病人中，中央分布體積為4.09 L，周邊分布體積為3.37 L，故穩定狀態分布體積共為7.46 L。

在患有PJIA的兒童病人中，中央分布體積為1.98 L，周邊分布體積為2.1 L，故穩定狀態分布體積共為4.08 L。

在患有SJIA的兒童病人中，中央分布體積為0.94 L、周邊分布體積為1.6 L，故穩定狀態分布體積共為2.54 L。

排除

Actemra[®]的總清除率為線性清除率與非線性排除率的總和。與濃度相關的非線性排除率於tocilizumab濃度較低時為影響總清除率的主要因素；在較高的濃度下，當非線性排除途徑達飽和時，總清除率主要由線性清除率決定。非線性排除路徑的飽和導致藥物暴露量的增加超過劑量比例。Actemra[®]的藥物動力學參數並不會隨時間而改變。

直至今日，在任何病人族群的族群藥物動力學分析，均未顯示藥物擬清除率與抗藥物抗體的存在之間有任何關聯。

在族群藥物動力學分析中，RA病人的線性清除率估計為12.5 mL/h，GCA病人則為6.7 mL/h。

由於總清除率取決於Actemra[®]的血清濃度，因此，Actemra[®]的半衰期也具有濃度依賴性，並且會隨血清濃度而變動。

族群藥物動力學分析顯示，類風濕性關節炎病人的線性清除率估算值為12.5 mL/h，PJIA兒童病人為5.8 mL/h，SJIA兒童病人則為7.1 mL/h。

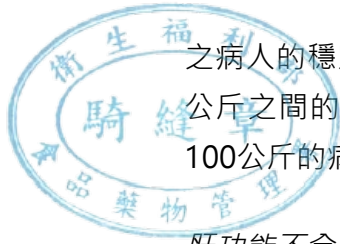
由於藥物總清除率與Actemra[®]血清濃度相關，所以Actemra[®]的半衰期與血清中藥物濃度有關，而且隨藥物血清濃度變化。在穩定狀態下，每4週接受4mg/kg或8mg/kg靜脈輸注給藥的類風濕性關節炎病人，藥物半衰期分別為11天與13天。就皮下注射給藥的類風濕性關節炎病人而言，在穩定狀態下，每週投予162 mg與每兩週投予162 mg的類風濕性關節炎病人，藥物半衰期分別為13天與5天。

在達穩定狀態的GCA病人中，採用162毫克每週皮下注射一次的療法時，tocilizumab的有效 $t_{1/2}$ 會在18.3與18.9天之間變動，採用162毫克每兩週皮下注射一次的療法時則會在4.2 與 7.9 天之間變動。

特殊族群

成年人類風濕性關節炎病人與GCA病人之族群藥物動力學分析顯示，年齡、性別及種族並非tocilizumab的藥物動力影響因子，而線性清除率與體重成正相關。在RA病人中，相較於體重低於60 kg的類風濕性關節炎病人，體重高於100 kg者接受依體重施予的劑量(8 mg/kg)後，藥物暴露量約多出86%。在皮下注射穩定劑量的情況下，tocilizumab的曝藥量與體重成反比關係。

在使用Actemra皮下注射治療的GCA病人中，在體重較輕的病人中可觀察到較高的暴露量。就162毫克每週一次的療法而言，和體重介於60至100公斤之間的病人相比較，體重低於60公斤



之病人的穩定狀態 C_{avg} 會高出51%。就162毫克每兩週一次的療法而言，和體重介於60至100公斤之間的病人相比較，體重低於60公斤之病人的穩定狀態 C_{avg} 會高出129%。在體重超過100公斤的病人方面，目前只有有限的資料($n=7$)。

肝功能不全

目前仍未執行正式的肝功能不全者tocilizumab的藥物動力學研究。

腎功能不全

目前仍未執行正式的腎功能不全者tocilizumab的藥物動力學研究。

在族群藥物動力分析中，大部分類風濕性關節炎病人與 GCA病人腎功能正常或具有輕度的腎功能不全。輕度腎功能不全(以Cockcroft-Gault公式計算的估算肌酸酐清除率達50 mL/min以上，但未達80 mL/min)者的tocilizumab藥物動力狀況並無差異。

在GCA臨床試驗中，約有1/3的病人在基礎期時併有中度腎功能不全(估計肌酸酐清除率為30-59 mL/min)。在這些病人中並未發現tocilizumab的暴露量受到任何影響。

故輕度或中度腎功能不全者不需調整劑量。

藥物交互作用試驗

體外試驗資料顯示IL-6可降低許多CYP450同功酶(例如CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6與CYP3A4) mRNA的表現狀態，而此種表現降低狀況在投予臨床使用濃度的tocilizumab後即出現恢復。因此，在使用tocilizumab治療的類風濕性關節炎病人中，IL-6傳訊作用受到抑制的結果可能會使CYP450的活性恢復到較未使用tocilizumab時更高的程度，繼而導致屬於CYP450受質之藥物的代謝程度升高。本藥物對於CYP2C8或運輸蛋白(transporter，例如P-gp)的影響仍未明。這對於具有狹窄治療指數的CYP450受質而言具有臨床相關性，因此須個別調整劑量。使用以上類型藥物的病人於開始Actemra[®]療程時，應對藥物療效(例如warfarin)或藥物濃度(例如cyclosporine或theophylline)實施監測，並於必要時對各別藥物劑量進行調整。Actemra[®]與口服避孕藥(CYP3A4受質)等不希望其藥效降低的藥物一併使用時應謹慎[請參見交互作用(7.2)]。

Simvastatin

Simvastatin為一種CYP3A4及OATP1B1之受質。12位未接受Actemra[®]治療的類風濕性關節炎病人接受40毫克的simvastatin後，simvastatin與其代謝物simvastatin acid的暴露量分別較健康者高出4至10倍及2倍。單劑輸注Actemra[®] (10 mg/kg)一週後，simvastatin與simvastatin acid的暴露量分別降低57%與39%，接近或稍高於健康受試者；但停止對類風濕性關節炎病人使用Actemra[®]後，simvastatin與simvastatin acid的暴露量即再度提升。為類風濕性關節炎病人決定simvastatin劑量時應考量開始使用Actemra[®]後導致藥物暴露量降低(由於CYP3A4功能恢復正常)，或停用後導致藥物暴露量提高的可能性。

Omeprazole

Omeprazole為一種CYP2C19與CYP3A4受質。類風濕性關節炎病人接受10 mg的omeprazole後，omeprazole的暴露量較健康受試者高出2倍。在類風濕性關節炎病人給予10 mg omeprazole及Actemra[®] 8 mg/kg前及一週後，其本身為omeprazole代謝不良者(poor metabolizer, N=5)或中度代謝者(intermediate metabolizers, N=5)， AUC_{inf} 降低12%，而代謝良好者(extensive metabolizers, N=8)降低28%，較健康受試者稍高。

Dextromethorphan

Dextromethorphan為一種CYP2D6與CYP3A4受質。13位類風濕性關節炎病人接受30 mg的dextromethorphan後，dextromethorphan的暴露量與健康受試者相當，但其代謝物dextrophan (CYP3A4受質)的暴露量則較健康受試者低。投以Actemra® 8 mg/kg單次給藥一週後dextromethorphan的暴露量降低約5%，而dextrophan的濃度則出現較大降幅(29%)。

12 臨床試驗資料

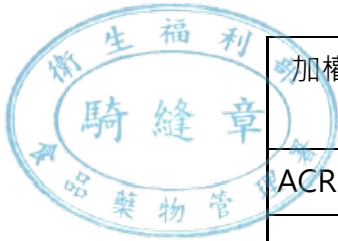
12.1 類風濕性關節炎-皮下投予

有兩項雙盲、對照性多中心研究曾針對活動性類風濕性關節炎病人評估皮下注射Actemra®的療效與安全性。第一項研究(SC-I)是一項不劣性研究，旨在比較每週皮下注射(SC)一次Actemra® 162毫克與每4週靜脈輸注(IV)一次Actemra® 8 mg/kg的療效與安全性；第二項研究(SC-II)是一項安慰劑對照性優越性研究，旨在評估每兩週皮下注射(SC)一次Actemra® 162 mg或安慰劑的安全性與療效。SC-I與SC-II的研究對象皆為18歲以上、依美國風濕學院(ACR)標準診斷為活動性類風濕性關節炎的病人，且病人於基準點時必須至少有4個觸痛關節及4個腫關節(SC-I)，或至少有8個觸痛關節及6個腫關節(SC-II)。這兩項研究中的所有病人都接受背景藥物非生物性DMARD(s)的治療。在SC-I中，共有1262位病人依1:1的比例隨機分組後，分別接受每週皮下注射(SC) Actemra® 162 mg或每4週靜脈輸注Actemra® 8 mg/kg合併DMARD(s)的治療。在SC-II中，共有656位病人依2:1的比例隨機分組後，分別接受每兩週皮下注射(SC) Actemra® 162 mg或安慰劑的治療，兩組都合併使用DMARD(s)。這兩項研究的主要療效指標皆為第24週時達到ACR20的病人比例。

使用皮下注射(SC) Actemra®治療24週後的臨床反應如表1所示。在SC-I中，主要療效指標為第24週時達到ACR20的病人比例，其不劣性臨界值為治療差異12%，結果顯示達到不劣性。接受每週皮下注射(SC) Actemra® 162 mg治療之病人中達到ACR20、50及70的病人比例、疾病活動度評分28 (DAS28)的平均降低幅度、以及達到DAS28 < 2.6的病人比例，都和接受每4週靜脈輸注(IV) Actemra® 8 mg/kg治療的病人相當。在SC-II中，和接受安慰劑治療的病人相比較，接受每兩週皮下注射(SC) Actemra® 162毫克治療之病人達到ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 < 2.6的比例都明顯較高，DAS28的降低幅度也較大。

表1 在皮下注射Actemra®的試驗中，第24週的臨床反應(病人百分比)

	SC-I ^a		SC-II ^b	
	每週皮下注射 TCZ 162 mg + DMARD N=558	靜脈輸注TCZ 8 mg/kg + DMARD N=537	每兩週皮下注 射TCZ 162 mg + DMARD N=437	安慰劑 + DMARD N=219
ACR20				
第24週	69%	73.4%	61%	32%



加權差異(95% CI)	-4% (-9.2, 1.2)		30% (22.0, 37.0)*	
ACR50				
第24週	47.0%	49%	40%	12%
加權差異 (95% CI)	-2% (-7.5, 4.0)		28% (21.5, 34.4) *	
ACR70				
第24週	24%	28%	20%	5%
加權差異(95% CI)	-4% (-9.0, 1.3)		15% (9.8, 19.9) *	
DAS28的變化[修正平均值]				
第24週	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
修正平均差異 (95% CI)	0 (-0.2, 0.1)		-1.4 (-1.7; -1.1) *	
DAS28 < 2.6				
第24週	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
加權差異(95% CI)	0.9 (-5.0, 6.8)		28.6 (22.0, 35.2) *	

TCZ = tocilizumab

^a 計畫書族群

^b 意圖治療族群

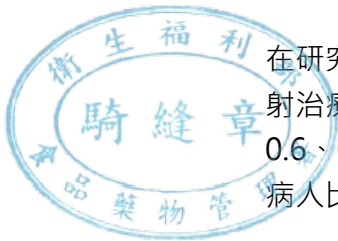
* $p < 0.0001$, tocilizumab vs. placebo+DMARD

在SC-I及SC-II研究中使用Actemra[®]皮下注射後各診次之ACR反應及達到ACR20者的比例，與觀察Actemra[®]靜脈注射各研究結果一致。

放射學反應

在研究SC-II中，關節結構傷害程度係以X光檢驗進行評量，並以van der Heijde修正Sharp總分(mTSS)相較於基礎值的變化量來表示。第24週時，在接受每兩週皮下注射(SC) Actemra[®]加上DMARD(s)治療之病人中，所觀察到的放射學惡化程度，明顯較接受安慰劑加DMARD(s)治療的病人低；mTSS和基礎值相比較的平均變化量分別為0.62與1.23，修正平均差異量為-0.6(-1.1, -0.1)。這些結果都和使用靜脈輸注Actemra[®]治療之病人中所觀察到的結果相符合。

健康相關結果



在研究SC-I與SC-II的每週皮下注射治療組、靜脈輸注8 mg/kg治療組、每兩週皮下注射治療組及安慰劑治療組中，HAQ-DI自基準點至第24週的平均降低幅度分別為0.6、0.6、0.4與0.3，HAQ-DI達到臨床相關改善效果(和基準點相比較的變化量 ≥ 0.3 單位)的病人比例分別為65%、67%、58%與47%。

其他健康相關結果

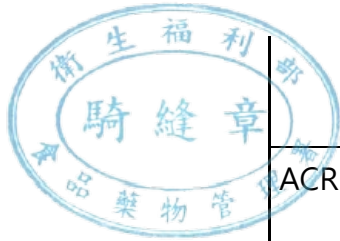
在研究SC-I與SC-II中，曾利用SF-36問卷評估一般健康狀態。在研究SC-II中，接受Actemra[®]每兩週一次治療的病人在SF-36問卷的生理(Physical Component Summary, PCS)層面、心理(Mental Component Summary, MCS)層面及全部8個評估領域中較基礎期改善的幅度都比安慰劑組大。在研究SC-I中，Actemra[®]皮下注射每週一次與Actemra[®]靜脈輸注8 mg/kg對這些評分改善效果大致相當。

未曾使用MTX治療的早期RA

WA19926是一項針對1162位先前未曾使用MTX治療的中至重度活動性早期RA成人病人(平均罹病時間 ≤ 6 個月)進行評估的2年研究，且預設於第52週進行主要分析。約有20%的病人先前曾接受MTX以外之DMARDs的治療。這項研究針對IV tocilizumab 4或8 mg/kg每4週一次/MTX合併療法、IV tocilizumab 8 mg/kg單一療法及MTX單一療法在減輕關節損害之徵兆與症狀及降低惡化速度方面的療效進行了104週的評估。主要的終點指標為第24週時達到DAS28緩解效果(DAS28 < 2.6)的病人比例。和單獨使用MTX相比較，tocilizumab 8 mg/kg+MTX組與tocilizumab單一療法組達到主要終點指標的病人比例明顯較高。在重要的次要終點指標方面，tocilizumab 8 mg/kg+MTX組也呈現具統計意義的結果。Tocilizumab 8 mg/kg單一療法組在所有的次要終點指標(包括放射學檢查終點指標)中都達到數值上大於單獨使用MTX的療效反應。在這項研究中也針對ACR/EULAR緩解效果(Boolean與Index) (預設的探索性終點指標)進行分析，並且在tocilizumab治療組中觀察到較高的療效反應。研究結果如表2所示。

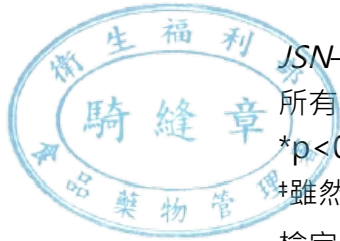
表2：研究WA19926中對未曾使用MTX治療之早期RA病人的療效相關結果

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + 安慰劑 N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	安慰劑 + MTX N=287
主要終點指標					
DAS 28緩解效果					
第24週	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
重要次要終點指標					
DAS 28緩解效果					



第52週		n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR						
第24週	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)	
	ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)	
	ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)	
第52週	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)	
	ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)	
	ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)	
HAQ-DI (和基礎值相比較的校正平均變化)						
第52週			-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
放射學檢查終點指標(和基礎值相比較的平均變化)						
第52週	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14	
	侵蝕指數	0.05**	0.15	0.25	0.63	
	JSN	0.03	0.11	0.17	0.51	
放射學檢查無惡化n (%) (mTSS和基礎值相比較的變化≤0)			226 (83) †	226 (82) †	211 (79)	194 (73)
探索性終點指標						
第24週：ACR/EULAR Boolean緩解效果, n (%)		47 (18.4)†	38 (14.2)	43 (16.7)†	25 (10.0)	
ACR/EULAR Index緩解效果, n (%)		73 (28.5)†	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)	
第52週：ACR/EULAR Boolean緩解效果, n (%)		59 (25.7)†	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)	
ACR/EULAR Index緩解效果, n (%)		83 (36.1)†	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)	

mTSS-修正Sharp總分



JSN-關節間隙窄化

所有和安慰劑+MTX相比較的療效比較結果。 $***p \leq 0.0001$; $**P < 0.001$;

* $p < 0.05$;

+雖然和安慰劑+MTX相比較的 p 值 < 0.05 ，但僅為探索性終點指標(未納入統計分層檢定，因此並未考慮多重檢定加以控制型一誤差)

12.2 日本MRA231試驗: 第三期、雙盲、平行、對照試驗(比較每週給藥一次與每2週給藥一次)(MRA 231JP 試驗)-皮下投予

有一個雙盲、對照為期12週之試驗，以tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks且反應不佳之類風濕性關節炎病人為研究對象，試驗組為tocilizumab皮下投予162 mg/2weeks (Q2W)及tocilizumab皮下投予162 mg/1week (QW) 組。在雙盲階段結束之後，以開放模式繼續tocilizumab皮下投予162 mg/1week ; 結果如下：

(1) 減少徵兆和症狀

表3顯示初始劑量後第12週的疾病活動評分 (DAS28) 的變化。疾病活動評分 (DAS28) 的平均變化在tocilizumab皮下投予162 mg/1 week (QW組) 為-2.14，在tocilizumab皮下投予162 mg/2 weeks (Q2W組) 為-0.84。標準差*為-1.21在統計上有顯著意義 (95%信賴區間:-2.13 - -0.30; P 值= 0.0108)。

表3:基線至初始劑量後第12週其疾病活動評分 (DAS28) 的改變

	皮下投予 162 mg/2 weeks (Q2W)	皮下投予 162 mg/1week (QW 組)	變化* (95% 信賴區間) P值
病人數	20	21	
基線	5.49±1.37	5.91±1.23	
初始劑量後 第12週	4.65±1.81	3.77±1.62	
與基線相比之差異	-0.84±1.14	-2.14±1.71	-1.21 (-2.13--0.30) P 值=0.0108

(平均值±標準差)

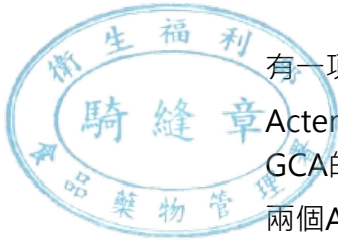
* QW組和Q2W組的差異乃以收納病人之初期疾病活動評分 (DAS28) 作為共變量 (covariates)來分析共變異數(covariance)。

(2) 長期治療可減少徵兆和症狀

投予初始劑量後第52週，以開放模式繼續給予tocilizumab皮下注射162 mg/1week (14名病人[#]) 其DAS28的平均變化為-3.19。

[#] 在本研究中被分配到QW組的病人可在初始劑量後第52週評估療效。

12.3 巨細胞動脈炎-皮下投予



有一項單獨的隨機、雙盲、多中心研究曾針對活動性GCA病人評估皮下投予之Actemra®的療效與安全性。在研究WA28119中，251位經過篩選的新發生或復發GCA的病人於隨機分組後分別進入四個治療組。依2:1:1:1的比例隨機分組之後，針對兩個Actemra® SC劑量組(162毫克每週一次與162毫克每兩週一次)和兩個不同的安慰劑對照組(預設的26週與52週prednisone逐步減量療法)進行比較。這項研究包含一個為期52週的盲性研究階段，然後有一個為期104週的開放性延長研究階段。

所有病人都接受背景糖皮質激素(prednisone)療法的治療。各個Actemra®治療組與其中一個安慰劑治療組都是採用以26週內達到0毫克為目標的預設prednisone逐步減量療法，另一個安慰劑治療組則是採用以52週內達到0毫克為目標的預設prednisone逐步減量療法，其設計目的是為了更加符合標準實務。

主要的療效終點指標為達到第12週至第52週持續緩解效果的病人比例。持續緩解的定義為病人達到下列持續性效果(1)第12週至第52週持續未出現GCA的徵兆與症狀，(2)第12週至第52週的紅血球沉降速率(ESR)皆維持正常(恢復至<30 mm/hr，且未發生可歸因於GCA的升高至≥30 mm/hr的現象)，(3)第12週至第52週的C-反應蛋白(CRP)皆維持正常(恢復至<1 mg/dL，且未連續發生升高至≥1 mg/dL的現象)，以及(4)第12週至第52週皆順利遵循prednisone逐步減量療程，其定義為prednisone過量的程度未超過100毫克。在達到第12週至第52週持續緩解效果方面，Actemra®162毫克每週一次與162毫克每兩週一次+26週prednisone逐步減量療法的表現都要優於安慰劑+26週prednisone逐步減量療法(表4)。兩個Actemra®治療組的表現也都優於安慰劑+52週prednisone逐步減量療法(表4)。

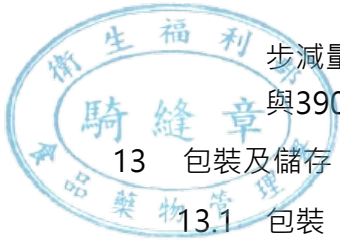
表4 研究WA28119的療效相關結果

	PBO + 26週 prednisone逐 步減量療法 N=50	PBO + 52週 prednisone逐 步減量療法 N=51	TCZ 162 毫克SC QW + 26週 prednisone逐 步減量療法 N=100	TCZ 162 毫克SC Q2W + 26週 prednisone逐 步減量療法 N=49
持續緩解效果 ^a				
達到療效反應 者，n (%)	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
與PBO + 26週 逐步減量療法 相比較的未修 正比例差異 (99.5% CI)	N/A	N/A	42.0% (18.0, 66.0)	39.1% (12.5, 65.7)



與PBO + 52週 逐步減量療法 相比較的未修 正比例差異 (99.5% CI)	N/A	N/A	38.4% (14.4, 62.3)	35.4% (8.6, 62.2)
持續緩解效果 的構成條件				
持續未出現 GCA的徵兆與 症狀 ^b , n (%)	20 (40.0%)	23 (45.1%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)
ESR維持<30 mm/hr ^c , n (%)	20 (40.0%)	22 (43.1%)	83 (83.0%)	37 (75.5%)
CRP維持正常 ^d , n (%)	17 (34.0%)	13 (25.5%)	72 (72.0%)	34 (69.4%)
順利完成 prednisone逐 步減量療程 ^e , n (%)	10 (20.0%)	20 (39.2%)	60 (60.0%)	28 (57.1%)
a病人若符合下列所有條件，即為達到持續緩解效果：未出現GCA的徵兆與症狀^b、ESR正常化^c、CRP正常化^d、以及遵循prednisone逐步減量療程^e。 b病人在第12週至第52週皆無出現任何GCA之徵兆或症狀的紀錄。 c病人在第12週至第52週皆未發生可歸因於GCA的ESR升高至≥ 30 mm/hr的現象。 d病人在第12週至第52週皆未發生連續兩次(含)以上的CRP檢測紀錄≥ 1 mg/dL的現象。 e病人在第12週至第52週皆未加入輔助治療，且併用之prednisone的過量程度皆≤ 100毫克。 在主要分析及重要次要分析中，未完成52週研究的病人都被歸類為無療效反應者：PBO+26組：6 (12.0%)，PBO+52組：5 (9.8%)，TCZ QW組：15 (15.0%)，TCZ Q2W組：9 (18.4%)。 CRP=C-反應蛋白 ESR=紅血球沉降速率 PBO=安慰劑 Q2W=每兩週給藥一次 QW=每週給藥一次 TCZ=tocilizumab				

兩個Actemra[®]劑量組中的prednisone估計年累積劑量(Actemra[®] QW組與Q2W組中的中位數分別為1887毫克與2207毫克)都要低於安慰劑組(安慰劑+26週prednisone逐



步減量療法組與安慰劑+52週prednisone逐步減量療法組中的中位數分別為3804毫克與3902毫克)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

皮下注射

Actemra® (tocilizumab)皮下注射劑為不含防腐劑之無菌、澄清、無色至微黃色供皮下注射溶液。每單劑預充針筒或預充針筒附注射筆含162mg/0.9mL。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存及安定性：若放置超過容器、包裝或預充針筒或預充針筒附注射筆上所標示的使用期限，請勿使用。Actemra®必須儲存於2至8°C，請勿冷凍保存。請將預充針筒或預充針筒附注射筆儲存於原包裝中，避免光照，於使用時再開啟，針筒或預充針筒附注射筆並應保持乾燥。一旦離開冷藏環境，預充針筒或預充針筒附注射筆可在低於30°C以下的環境下保存最多2週，該預充針筒或預充針筒附注射筆必須一直儲存於原包裝中。

14 病人使用須知

病人諮詢

病人應瞭解Actemra®的潛在效益及風險。

- **感染：**

請告知病人：Actemra®可能會降低抵抗感染的能力。向病人解釋出現可能為感染的症狀應立即就醫、及早進行評估並接受適當治療的重要性。

- **胃腸穿孔：**

請告知病人：有部分接受Actemra®治療的病人會出現嚴重的胃腸副作用。向病人解釋出現發燒、嚴重且持續性的腹痛症狀，以及排便習慣改變，應立即就醫、及早進行評估並接受適當治療的重要性。

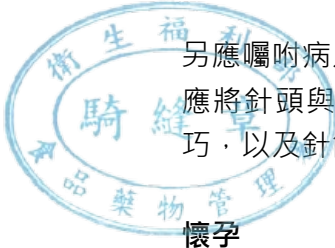
- **過敏與嚴重過敏反應**

應告知病人，有些使用Actemra®治療的病人曾發生嚴重的過敏反應，包括全身性過敏反應以及嚴重的皮膚反應。應囑咐病人，如果出現任何過敏反應的症狀(包括皮疹、蕁麻疹以及可能導致呼吸或吞嚥困難的臉部、嘴唇、舌頭和喉嚨腫脹)，請立即停止Actemra®並且一定要立即就醫。

1. 注射技巧方面的指示

應評估病人居家使用皮下注射劑的適當性。第一次注射應在合格之健康照護專業人員的監督下進行。如果病人或照顧者準備自行施打Actemra®，應教導他們注射的技巧，並評估其進行皮下注射的能力，藉以確定他們能夠正確施打Actemra®，以及居家用藥的適當性[請參見病人用藥須知]。

使用之前，應先將預充針筒或預充針筒附注射筆自冰箱中取出，去除外盒後，在室溫下靜置30分鐘，但要避免被兒童取得。切勿以任何其他方式為Actemra®加溫。



另應囑咐病人，如果他們未施打全部劑量，應向其健康照護人員諮詢。

應將針頭與針筒棄入一個防針刺容器，且應避免被兒童取得。應指導病人或照顧者注射的技巧，以及針筒與針頭的正確處置方式，並應注意不要重複使用這些器材。

懷孕

應告知具生育能力的女性病人，Actemra®可能會造成胎兒傷害，如果確知或疑似懷孕，一定要告知其處方醫師[請參見特殊族群注意事項(6.1)]。

15 其他

參考仿單：USPI 202410

藥商仿單版次: 11

製造廠

UTSUNOMIYA PLANT OF
CHUGAI PHARMA
MANUFACTURING CO., LTD.

16-3 KIOHARA KOGYODANCHI, UTSUNOMIYA-CITY,
TOCHIGI, JAPAN

Bushu Pharmaceuticals Ltd.,
Misato Factory

950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-
ken, 367-0198 Japan

藥商

台灣中外製藥股份有限公司

台北市松山區敦化北路260號3樓