

▼本藥品必須接受進一步監測。如此一來，將能夠快速發現新的安全性資訊。專業醫護人員必須通報任何可疑的不良反應。

類希瑪

限由醫師使用

Remsima[®]

Infliximab 100 mg

本品 Remsima 為 Remicade 的生物相似性藥品

1. 藥品名稱

輸注溶液用 Remsima 100 mg 濃縮粉劑

2. 定性與定量組成

每小瓶含 100 mg 的 infliximab*。調配後每 mL 含 10 mg 的 infliximab。

*Infliximab 是透過重組 DNA 技術，從小鼠融合瘤細胞中製造的嵌合人類—小鼠 IgG1 單株抗體。

詳細賦型劑內容，請見第 6.1 節。

3. 劑型

輸注溶液用濃縮粉劑

粉劑呈白色。

4. 臨床特性

4.1 適應症

1. 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療(含抗生素、引流與免疫抑制劑)反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症
2. 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(immunomodulators)反應不佳之小兒(6-17 歲)中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。
3. 潰瘍性結腸炎：適用於皮質類固醇和 6-mercaptopurine(6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。
4. 小兒潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP)或 azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17 歲)病人。
5. 類風濕性關節炎：與 methotrexate 併用，減緩中度到重度活動性疾病病人的徵兆及症狀，抑制結構性損傷的惡化，經 HAQ-D1 量表評估，可改善日常生活功能。

6. 僵直性脊椎炎：減緩活動性疾病病人的徵兆及症狀。

4.2 劑量與給藥方式

必須由合格醫師(其有診斷與治療發炎性腸道疾病)開始與監督 Remsima 治療。Remsima 應以靜脈輸注方式給予。應由接受過偵測任何輸注相關問題訓練的合格專業醫護人員，給予 Remsima 輸注。應提供接受 Remsima 治療的病人藥物仿單與專用的警示卡。

在接受 Remsima 治療期間，其他併用療法，如：皮質類固醇與免疫抑制劑的治療，應將最佳化。

用法用量

成人(≥ 18 歲)

類風濕性關節炎(RA)

與 methotrexate 併用，在第 0、2 和 6 週時給予 3 mg/kg，之後每 8 週給藥一次。

對於一些病人增加至 10 mg/kg，或每 4 週給藥一次可能會有幫助，但增加劑量或給藥頻率可能會增加嚴重感染的風險。若增加劑量至 10 mg/kg，給藥頻率為每 8 週一次；若增加頻率至每 4 週一次，給藥劑量仍為 3 mg/kg。

中度至重度活動性克隆氏症

先以靜脈輸注方式給予 5 mg/kg 的劑量，然後在第 1 次輸注後 2 週，再投予 5 mg/kg 的劑量。若施打 2 劑後，病人仍無反應，即不應再接受 infliximab 的治療。目前可得的資料不支持讓最初輸注後 6 週內反應不佳的病人，繼續接受 infliximab 的治療。

針對有反應的病人，可用以取代持續治療的其他療法包括：

- 維持療法：最初劑量後 6 週另外輸注 5 mg/kg 的劑量，然後每 8 週輸注 1 次。

雖然缺少比較資料，但一開始對 5 mg/kg 的劑量有反應，但後來不再有反應的病人有限資料顯示，部分病人在劑量調升後，可能再次出現反應(請見第 5.1 節)。針對調整劑量後仍未顯示治療效益的病人，應審慎再次考慮是否讓其繼續接受治療。

形成瘻管的活動性克隆氏症

先以靜脈輸注方式給予 5 mg/kg 的劑量，然後在第 1 次輸注後的第 2 週與第 6 週再投予 5 mg/kg 的劑量。若施打 3 劑後，病人仍無反應，即不應再接受 infliximab 的治療。

針對有反應的病人，可用以取代持續治療的其他療法包括：

- 維持療法：每 8 週另外輸注 5 mg/kg 的劑量。

雖然缺少比較資料，但一開始對 5 mg/kg 的劑量有反應，但後來不再有反應的病人有限資料顯示，部分病人在劑量調升後，可能再次出現反應(請見第 5.1 節)。針對調整劑量後仍未顯示治療效益的病人，應審慎再次考慮是否讓其繼續接受治療。

以克隆氏症而言，於疾病的徵兆與症狀再次出現時，重新給藥的經驗有限，而且缺乏取代持續治療其他療法的效益/風險比較資料。

潰瘍性結腸炎

先以靜脈輸注方式給予 5 mg/kg 的劑量，然後在第 1 次輸注後的第 2 週及第 6 週再靜脈輸注 5 mg/kg 的劑量，然後每 8 週輸注 1 次。

目前可得的資料顯示，通常會在治療 14 週(也就是 3 劑)內，會出現臨床反應。針對這段期間內仍未顯示治療效益的病人，應審慎再次考慮是否讓其繼續接受治療。

僵直性脊椎炎

在第 0、2 和 6 週時給予 5 mg/kg 之後每 6 週給藥。

特殊族群

年紀較大者(≥ 65 歲)

尚未針對年紀較大的病人，進行 Remsima 的研究。臨床試驗中並未觀察到重大年齡相關的廓清率或分佈量差異。不需要調整劑量(請見第 5.2 節)。有關 Remsima 用於年長病人的進一步安全性資訊，請見第 4.4 與 4.8 節。

腎臟及/或肝臟功能受損

尚未針對這些病人族群，研究過 Remsima。無法就劑量方面給予相關建議(請見第 5.2 節)。

兒童族群

克隆氏症(6 至 17 歲)

先以靜脈輸注方式給予 5 mg/kg 的劑量，然後在第 1 次輸注後的第 2 週及第 6 週再靜脈輸注 5 mg/kg 的劑量，然後每 8 週輸注 1 次。目前可得的資料不支持讓治療一開始 10 週內反應不佳的兒童與青少年，繼續接受 infliximab 的治療(請見第 5.1 節)。

間隔給藥的時間縮短至少於 8 週的病人，可能有較高的風險出現不良反應。

尚未針對年紀未滿 6 歲的克隆氏症兒童病人，研究過 Remsima 的安全性與療效。第 5.2 節說明目前可得的藥動學資料，但是針對年齡未滿 6 歲的兒童，無法就用法用量給予建議。

潰瘍性結腸炎(6 至 17 歲)

先以靜脈輸注方式給予 5 mg/kg 的劑量，然後在第 1 次輸注後的第 2 週及第 6 週再靜脈輸注 5 mg/kg 的劑量，然後每 8 週輸注 1 次。目前可得的資料不支持讓治療一開始 8 週內反應不佳的兒童病人，繼續接受 infliximab 的治療(請見第 5.1 節)。

尚未針對年紀未滿 6 歲的潰瘍性結腸炎兒童病人，研究過 Remsima 的安全性與療效。第 5.2 節說明目前可得的藥動學資料，但是針對年齡未滿 6 歲的兒童，無法就用法用量給予建議。

僵直性脊椎炎

尚未建立使用 infliximab 治療年紀未滿 18 歲的兒童與青少年僵直性脊椎炎病人的安全性與療效。第 5.2 節說明目前可得的資料，但無法針對用法用量給予建議。

幼年類風濕性關節炎

尚未建立使用 infliximab 治療年紀未滿 18 歲的兒童與青少年幼年類風濕性關節炎病人的安全性與療效。第 5.2 節說明目前可得的資料，但無法針對用法用量給予建議。

腎臟及/或肝臟功能受損

尚未針對這些病人族群，研究過 Remsima。無法就劑量方面給予相關建議(請見第 5.2 節)。

給藥方式

應以 2 小時，以靜脈輸注的方式給予 Remsima。所有完成 Remsima 輸注的病人都必須在輸注後，接受至少 1 至 2 小時的觀察，觀察是否出現急性輸注相關反應。急救設備，如腎上腺素、

抗組織胺、皮質類固醇與人工氣管等均應備妥。病人應事先接受如抗組織胺、氫化可體松(hydrocortisone)及/或 paracetamol 的治療，且可減緩輸注速度，以降低輸注相關反應的風險，特別是之前曾發生輸注相關反應(請見第 4.4 節)。

有關製備與給藥指示，請見 6.6 節。

4.3 禁忌症

曾對 infliximab、其他小鼠蛋白質或 6.1 節所列任何賦型劑出現過敏反應的病人(請見 4.8 節)。

有結核病或其他重度感染(如：敗血症、膿腫與伺機型感染)的病人(請見 4.4 節)。

有中度或重度心臟衰竭(紐約心臟協會[NYHA]第 III/IV 級)的病人(請見 4.4 與 4.8 節)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

為了改善生物醫藥品的追溯性，應在病人檔案清楚記錄(或陳述)給予的產品商標與批號。

輸注反應與過敏反應

Infliximab 與急性輸注相關反應有關，包括過敏性休克與遲發性過敏反應(請見 4.8 節)。

可能會在輸注期間(開始輸注後幾秒內)或輸注後幾小時內出現急性輸注反應，包括過敏性休克(anaphylactic shock)。發生急性輸注反應時，應立即中斷輸注。急救設備，如腎上腺素、抗組織胺、皮質類固醇與人工氣管等均應備妥。病人可事先接受諸如抗組織胺、氫化可體松(hydrocortisone)及/或 paracetamol 等治療，預防輕微的暫時性作用。

病人可能產生 infliximab 抗體，與輸注反應發生頻率增加有關。輸注反應中只有少部分屬於嚴重過敏反應。已觀察到產生 infliximab 抗體與持續反應時間減少的相關性。併用免疫調節劑與 infliximab 抗體的發生率降低有關，且可減少輸注反應的頻率。併用免疫調節劑療法的影響對於每次發作而接受治療的病人來說，比接受維持療法的病人更加重要。在接受 infliximab 治療前或治療期間停用免疫抑制劑的病人產生這些抗體的風險較高。無法保證能從血清檢體中檢驗出 infliximab 抗體。若發生嚴重反應，必須提供病人症狀治療，且不得再輸注 Remsima(請見 4.8 節)。

臨床試驗中曾通報過遲發性過敏反應。目前可得的資料顯示中斷 Remsima 的時間越長，出現遲發性過敏反應的風險越高。應建議病人在出現任何遲發性不良事件時立即就醫(請見 4.8 節)。若病人經過一段長時間後重新接受治療，則必須密切監測是否出現遲發性過敏的徵兆與症狀。

感染

必須在接受 Remsima 治療前、治療期間與治療後，密切監測病人是否出現感染(包括結核病)。因為人體清除 infliximab 所需時間可能長達 6 個月，所以在這段期間內應持續監測。若病人出現嚴重感染或敗血症，即不應繼續 Remsima 治療。

考慮使用 Remsima 於慢性感染或有復發型感染病史的病人時應小心，包括併用免疫抑制療法。應視需要建議病人避免暴露於可能的感染風險因子。

腫瘤壞死因子 α (TNF $_{\alpha}$) 會緩解發炎、調整細胞的免疫反應。實驗資料顯示 TNF $_{\alpha}$ 對於清除細胞內感染相當重要。臨床經驗顯示，部分接受 infliximab 治療的病人，其對抗感染的宿主防衛能力降低。

應注意的是，抑制 TNF $_{\alpha}$ 可能會隱藏感染症狀(如：發燒)。及早發現嚴重感染的非典型臨床表徵

與罕見、不尋常感染的典型臨床表徵，對於是否能夠儘可能減少延遲診斷與治療相當重要。

使用 TNF 阻斷劑的病人比較容易出現嚴重感染。

已在接受 infliximab 治療的病人中觀察到結核病、細菌感染(包括敗血症與肺炎)、侵入型黴菌、病毒與其他伺機性感染。這些感染部分具致命性；最常通報且死亡率>5%的伺機性感染包括肺囊蟲症(pneumocystosis)、念珠菌感染、李斯特菌症與麴菌症。

接受 Remsima 治療期間出現新感染的病人應接受密切監測和進行完整的診斷評估。若病人出現新的嚴重感染或敗血症，即應停止給予 Remsima，且應開始接受相關抗微生物或抗黴菌療法，直到感染獲得控制為止。

結核病(請參閱風險管理計畫)

曾通報過接受 infliximab 治療的病人感染活動性結核病。應注意的是，在這些通報案例中，絕大多數屬於肺外結核病，為局部或瀰漫性疾病。

開始接受 Remsima 治療前，所有病人都必須接受活動性與非活動性的(潛伏性)結核病評估。此評估應包含詳細的醫療病史與個人結核病史，或之前是否可能接觸過結核病與之前及/或目前是否接受免疫抑制療法等。應針對所有病人(得適用當地建議)進行適當的篩選檢測(亦即：結核菌素皮膚檢測與胸部 X 光檢查)。建議將這些檢測的執行過程記錄在病人的警示卡內。提醒開立處方的單位注意偽陰性結核菌素皮膚檢測結果的風險，特別是重症或免疫功能受損的病人。

若診斷出罹患活動性結核病，即不得開始 Remsima 療法(請見 4.3 節)。

若懷疑罹患潛伏性結核病，應諮詢具有治療結核病專業能力的醫師。遇到下列所述情況時，應非常審慎地考慮 Remsima 療法的效益風險平衡。

若診斷出罹患非活動性的(潛伏性)結核病，在開始 Remsima 療法前應根據當地建議先開始抗結核病治療，以治療潛伏性結核病。

針對帶有結核病多個或明顯風險因子，且潛伏性結核病檢測結果呈陰性的病人，應考慮在開始 Remsima 療法前，先接受抗結核病治療。

針對以前曾罹患潛伏性或活動性的結核病，但無法確認其是否接受過適當療程的病人，在開始 Remsima 療法前，亦應考慮先接受抗結核病治療。

曾有治療潛伏性結核病後使用 infliximab 卻又發生活動性結核病的案例報告。

應告知所有病人在 Remsima 治療期間或治療結束後，若出現可疑的結核病徵兆/症狀(如持續咳嗽、衰弱/體重下降、低燒不退等)時就醫。

侵入型黴菌感染

針對接受 Remsima 治療的病人，若他們出現嚴重的全身性疾病，應懷疑其發生侵入型黴菌感染，如：麴菌症、念珠菌感染、肺囊蟲症、組織漿菌症、球孢子菌病或芽生菌病(blastomycosis)，且應針對這些病人儘早諮詢具有診斷與治療侵入型黴菌感染專業能力的醫師。

侵入型黴菌感染可能屬於傳播型疾病而非局部型疾病。部分活動性感染病人的抗原與抗體檢測可能呈陰性。在執行診斷的過程中，也應考慮適當的抗黴菌經驗療法，並將重度黴菌感染與抗黴菌療法的風險列入考慮。

針對曾經居住在或到侵入型黴菌感染(如：組織漿菌症、球孢子菌病或芽生菌病)盛行的地區旅遊

的病人，在開始 Remsima 療法前，應先審慎考慮 Remsima 治療的效益與風險。

形成瘻管的克隆氏症

形成瘻管且瘻管急性化膿的克隆氏症病人，在排除可能的感染源(尤其是膿腫)之前，不得開始 Remsima 療法(請見 4.3 節)。

B 型肝炎(HBV)重新活化(請參閱風險管理計畫)

接受 TNF 拮抗劑(包括 infliximab)治療的病人曾發生 B 型肝炎重新活化的案例，因為這類病人是該病毒的慢性帶原者。部分案例後來導致死亡。

在開始接受 Remsima 治療前，應先檢測病人是否出現 HBV 感染。針對 HBV 感染呈陽性反應的病人，建議先諮詢具有治療 B 型肝炎專業能力的醫師。應密切監測需要接受 Remsima 治療的 HBV 帶原者在治療期間以及停止治療後幾個月內，是否出現活動性 HBV 感染的徵兆與症狀。目前並無併用抗病毒療法與 TNF 拮抗劑治療 HBV 帶原者，以避免 HBV 重新活化的足夠資料。針對出現 HBV 重新活化的病人，應停止 Remsima 療法，並開始有效的抗病毒療法伴隨適當的支持性治療。

肝膽事件

曾在 infliximab 上市後觀察到極罕見的黃疸症與無傳染性的肝炎，其中部分帶有自體免疫肝炎的特點。曾發生零星的肝臟衰竭案例導致肝臟移植或死亡。應評估出現肝臟功能不全症狀或徵兆的病人是否有肝臟受損的情形。若黃疸及/或 ALT 升高幅度 ≥ 5 倍正常值上限，即應停用 Remsima，應該針對該異常現象進行完整的研究。

同時給予 TNF- α 抑制劑與 anakinra

曾在臨床試驗中同時使用 anakinra 與另一種 TNF α 阻斷劑 etanercept 時，觀察到嚴重的感染與嗜中性白血球減少症，而且相較於 etanercept 單一療法，並未展現額外的臨床效益。基於併用 etanercept 與 anakinra 治療時觀察到的不良事件，我們可以推斷併用 anakinra 與其他種 TNF α 阻斷劑時，也可能出現類似的毒性。因此，不建議併用 Remsima 與 anakinra。

同時給予 TNF- α 抑制劑與 abatacept

已在臨床試驗中發現，同時投予 TNF 拮抗劑與 abatacept 相較於單獨使用 TNF 拮抗劑，會增加感染(包括嚴重感染)的風險，而且並無額外的臨床效益。因此，不建議併用 Remsima 與 abatacept。

與其他生物治療藥物同時投予

關於併用 infliximab 與其他生物治療藥物與使用 infliximab 單獨治療相同的病症方面，並無充分的資訊。因為可能增加感染風險與其他可能的藥理交互作用，所以不建議併用 infliximab 與這些生物治療藥物。

生物 DMARDs 之轉換治療

從某一個生物製劑改為另一個生物製劑治療時應小心，並且應監測病人的情況，因為重疊的生物作用可能進一步增加不良事件(含感染)的風險。

接種疫苗

若可能，建議病人在開始 Remsima 治療之前，應根據當時最新的疫苗接種規範完成所有的疫苗接種。使用 infliximab 的病人可以同時接種疫苗，但活菌疫苗除外(請見第 4.5 和 4.6 節)。

在 infliximab 原開發廠的 ASPIRE 試驗 90 位患有類風濕性關節炎的成人病人子集當中，包括 methotrexate 加上安慰劑 17 位，methotrexate 加上 infliximab 3 mg/kg 27 位及 methotrexate 加上 infliximab 6 mg/kg 46 位，每個治療組別中有類似比例的病人對多價肺炎鏈球菌疫苗效價增加 2 倍，顯示 Remicade 不會干擾 T 細胞非依賴性體液免疫反應。然而，由已發表的文獻中

對各種適應症(例如類風濕性關節炎、乾癬、克隆氏症)的試驗顯示，於使用抗 TNF 療法(包括 infliximab)治療期間接種非活菌疫苗，其相較未接受抗 TNF 療法的病人可能產生較低的免疫反應。

活菌疫苗/治療用感染性藥物

目前接受抗 TNF 療法的病人對於活菌疫苗接種的反應，或因為活菌疫苗而造成次發性感染傳播的資料有限。使用活菌疫苗可能導致感染，包括瀰漫性感染。因此，建議使用 Remsima 時不要併用活菌疫苗(包括 BCG)。

曾有胎兒在子宮內接觸 infliximab，又於出生後立即施打卡介苗 (BCG) 而引起瀰漫性 BCG 感染的致死案例。若胎兒於子宮內曾接觸 infliximab，建議出生後等待六個月再施打卡介苗 (參見 4.6 節)。

含有滅毒細菌的其他治療用感染性藥物 (例如，用於治療癌症的 BCG 膀胱灌注) 也可能導致臨床感染，包括播散性感染。治療用感染性藥物不應與 Remsima 同時給予。

自體免疫過程

抗 TNF 療法所引起的 TNF α 相對不足可能引發自體免疫過程。若病人在接受 Remsima 治療後，出現可能代表類狼瘡症候的症狀，且雙股 DNA 抗體呈陽性，即不得繼續接受 Remsima 的治療 (請見 4.8 節)。

神經事件

使用 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)與新出現或臨床症狀的惡化及/或放射學佐證的中樞神經系統脫髓鞘疾患有關，包括多發性硬化症與周邊脫髓鞘疾患(含 Guillain-Barré 症候群)。針對原本已有或最近才出現脫髓鞘疾患的病人，應於開始 Remsima 療法前，審慎評估抗 TNF 治療的效益與風險。出現這些疾患時應考慮停用 Remsima。

惡性腫瘤與淋巴增生疾患

在針對 TNF 阻斷劑所做的臨床試驗對照部分，相較於對照組的病人，曾於接受 TNF 阻斷劑治療的病人中，觀察到更多惡性腫瘤(含淋巴瘤)的案例。針對所有取得許可的適應症所做的 infliximab 臨床試驗期間，一般族群中接受 infliximab 治療的病人發生淋巴瘤的機率高於預期，但是發生淋巴瘤仍屬罕見。上市後曾通報過接受 TNF 拮抗劑治療的病人出現白血病的案例。

在一項評估使用 infliximab 於罹患中度至重度慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的探索性臨床試驗中，相較於對照組病人，接受 infliximab 治療的病人通報更多的惡性腫瘤案例。通報的病人都有大量抽菸的記錄。因此，考慮治療因大量抽菸而使惡性腫瘤風險增加的病人時應小心。

就目前所知，無法排除接受 TNF 阻斷劑治療的病人出現淋巴瘤或其他惡性腫瘤的風險(請見 4.8 節)。考慮使用 TNF 阻斷劑治療有惡性腫瘤病史的病人，或考慮讓出現惡性腫瘤的病人繼續接受治療時應小心。

用於乾癬病人或曾接受過長期免疫抑制劑治療或長時間 PUVA 治療的病人時也應小心。

接受 TNF 阻斷劑(含上市後的 infliximab)治療(開始治療時年齡 $\leq$ 18 歲)的兒童、青少年與年輕成人(最大 22 歲)曾通報過惡性腫瘤，其中有些導致死亡。其中大約一半的案例為淋巴瘤。其他案例則包含各種不同的惡性腫瘤，及通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤。無法排除接受 TNF 阻斷劑治療的病人出現惡性腫瘤的風險。

上市後接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人曾通報過罕見的肝脾 T 細胞淋巴瘤(HSTCL)的案例。這類型的 T 細胞淋巴瘤疾病進程很快，而且通常會導致死亡。上述 infliximab 案例大都發生在克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人，且絕大多數的案例是青少年或年輕成年男性。這些病

人都曾併用 AZA 或 6-MP 與 infliximab (同時使用或使用 infliximab 後立即使用 AZA 或 6-MP)。應審慎考量併用 AZA 或 6-MP 與 infliximab 時可能的風險。無法排除接受 Remsima 治療的病人出現肝脾 T 細胞淋巴瘤的風險(請見 4.2 與 4.8 節)。

接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人曾通報過黑色素瘤與 Merkel 氏細胞癌(請見 4.8 節)。因此建議定期接受皮膚檢查，特別是有皮膚癌風險因子的病人。

一項以瑞典國家健康登錄資料執行的群體回溯性世代研究，發現相較於未使用生物製劑的病人或一般族群(包括 60 歲以上之婦女)，使用 infliximab 治療類風濕性關節炎將增加婦女子宮頸癌的發生率。使用 Remsima 治療的婦女(包括 60 歲以上之婦女)，應定期接受子宮頸癌篩檢。

異常增生或大腸癌風險較高的潰瘍性結腸炎病人(例：長期有潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎病人)或之前曾異常增生或罹患大腸癌的病人都應在接受治療前，及其疾病存在期間定期接受異常增生的篩檢。此篩檢評估應根據當地建議，包含大腸鏡與切片檢查。根據目前的資料，仍不清楚 infliximab 治療是否會影響異常增生或大腸癌的風險(請見 4.8 節)。

因為尚未建立新診斷出異常增生的病人接受 infliximab 治療增加罹癌風險的可能性，所以應審慎檢視個別病人的風險與效益，並考慮是否應該停止治療。

心臟衰竭

使用 Remsima 於患有輕度心臟衰竭(NYHA 第 I/II 級)的病人時應小心。應密切監測病人，出現新的心臟衰竭症狀或既有症狀惡化的病人不得繼續接受 Remsima 治療(請見 4.3 與 4.8 節)。

血液反應

接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人曾通報過全血球減少症、白血球減少症、嗜中性白血球減少症與血小板減少症。應建議所有病人在出現可能是血液惡病質(blood dyscrasias)的徵兆與症狀(如：持續發燒、瘀血、出血、蒼白)時立即就醫。針對確認出現明顯血液異常的病人，應考慮停止 Remsima 療法。

其他

Infliximab 用於治療已經完成手術(包括關節置換術)的病人的安全性資料有限。若計畫進行手術，應考慮 infliximab 半衰期很長的特性。針對需要在接受 Remsima 治療期間動手術的病人，應密切監測是否出現感染，並應採取適當的行動。

對於克隆氏症的治療沒有反應可能表示存在固定的纖維化狹窄，可能需要動手術。目前可得的資料顯示，infliximab 不會讓狹窄惡化或導致狹窄。

特殊族群

年紀較大者(≥ 65 歲)

接受 infliximab 治療的病人中，年滿 65 歲者比年紀未滿 65 歲者更容易發生嚴重感染。其中有些導致死亡。治療年老病人時應特別注意感染的風險(請見 4.8 節)。

兒童族群

感染

臨床試驗中，兒童病人通報的感染案例高於成人病人(請見 4.8 節)。

疫苗

因此，若可能，建議在開始 Remsima 療法前，先讓兒童病人完成目前疫苗接種規範規定的所有疫苗接種。使用 Remsima 的兒童病人可以同時接種疫苗，但活菌疫苗除外(請見第 4.5 和 4.6

節)。

惡性腫瘤與淋巴增生疾患

接受 TNF 阻斷劑(含上市後的 infliximab)治療(開始治療時年齡 ≤ 18 歲)的兒童、青少年與年輕成人(最大 22 歲)曾通報過惡性腫瘤，其中有些導致死亡。其中大約一半的案例為淋巴瘤。其他案例則包含各種不同的惡性腫瘤，及通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤。無法排除接受 TNF 阻斷劑治療的兒童與青少年出現惡性腫瘤的風險。

上市後接受 TNF 阻斷劑(包括 infliximab)治療的病人曾通報過罕見的肝脾 T 細胞淋巴瘤的案例。這類型的 T 細胞淋巴瘤疾病進程很快，而且通常會導致死亡。上述 infliximab 案例大都發生在克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人，且絕大多數的案例是青少年或年輕成年男性。這些病人都曾併用 AZA 或 6-MP 與 infliximab (同時使用或使用 infliximab 後立即使用 AZA 或 6-MP)。應審慎考量併用 AZA 或 6-MP 與 infliximab 時可能的風險。無法排除接受 Remsima 治療的病人出現肝脾 T 細胞淋巴瘤的風險(請見 4.8 節)。

鈉含量

每劑 Remsima 含有少於 1 mmol 的鈉(23 mg)。然而，Remsima 須以 9 mg/mL (0.9%) 輸注用氯化鈉溶液稀釋。對於須控制鈉攝入量的病人，應考慮此點(請見第 6.6 節)。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用

目前尚未進行任何交互作用研究。

針對克隆氏症病人，併用 methotrexate 與其他免疫調節劑可減少 infliximab 抗體的形成，同時增加 infliximab 的血漿濃度。但因為用以執行 infliximab 與其抗體血清分析的方法有其限制，所以無法確定分析的結果。

皮質類固醇、抗生素(metronidazole 或 ciprofloxacin)及氨基水楊酸對於 infliximab 藥動學的影響似乎未達臨床相關程度。

不建議併用 Remsima 與其他生物治療藥物(包括 anakinra 與 abatacept)治療 Remsima 的適應症(請見 4.4 節)。

建議不要同時施打活菌疫苗與 Remsima。若胎兒曾於子宮內接觸 infliximab，建議出生後等待六個月再施打卡介苗(參見 4.4 節)。

建議不要同時使用治療用感染性藥物與 Remsima (請見第 4.4 節)。

應避免併用 tocilizumab 與生物性疾病調節抗風濕藥物(DMARDs)如 TNF 拮抗劑(包括 Remsima)，因為會增加免疫抑制和提高感染的風險。

對於正接受屬 CYP450 受質且治療指數狹窄藥物治療的患者，在開始或停用 Remsima 時，建議監測藥物效用(例如:Wafarin)或藥物濃度(例如:cyclosporine 或 theophylline)，且個別藥物的劑量可視需要進行調整。

4.6 生育、懷孕與授乳

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性必須採取適當的避孕方式以避免懷孕，並持續至接受最後一劑 Remsima

治療後至少 6 個月。

懷孕

從懷孕期間暴露於 infliximab 的女性所收集已知結果之適量前瞻性資料，包括懷孕一開始 3 個月暴露於該藥物之中的有限資料(大約 1100 筆)，並未顯示對懷孕結果會造成非預期的影響。

根據北歐的一項觀察性研究，與僅暴露於免疫調節劑和/或皮質類固醇的婦女(6,460 位懷孕者)相較，在懷孕期間暴露於 infliximab 的婦女(有或無併用免疫調節劑/皮質類固醇，270 位懷孕者)中觀察到下列項目的風險增加(OR，95%信賴區間；p 值)：剖腹產(1.50，1.14-1.96；p = 0.0032)、早產(1.48，1.05-2.09；p = 0.024)、小於胎齡(2.79，1.54-5.04；p = 0.0007)和低出生體重(2.03，1.41-2.94；p = 0.0002)。這些結果中，暴露於 infliximab 的潛在意義和/或潛在疾病的嚴重度仍不清楚。

因為本品對 TNF α 會產生抑制作用，所以在懷孕期間使用 infliximab 可能影響新生兒正常的免疫反應。在一項發育毒性試驗中，小鼠使用會選擇性抑制小鼠 TNF α 功能作用的類似抗體，並未發現母體毒性、胚胎毒性或致畸胎性(請見 5.3 節)。

目前可得的臨床經驗太有限，以致於無法排除相關風險。也因此不建議於懷孕期間使用 infliximab。

Infliximab 會通過胎盤，曾在懷孕期間接受 infliximab 治療的女性，其出生長達 6 個月的新生兒血清中偵測到 infliximab。可能因此增加這些新生兒的感染風險。所以不建議在母體於懷孕期間接受最後一劑 infliximab 治療後 6 個月內，針對於母體內曾接觸到 infliximab 的嬰兒施打活菌疫苗(請見 4.4 與 4.5 節)。也曾通報顆粒性白血球缺乏症案例(請見第 4.8 節)。

哺乳

目前仍不清楚在攝取後，infliximab 是否會分泌至人類乳汁或全身性吸收。因為人類免疫球蛋白會分泌至乳汁，所以在接受 Remsima 治療後至少 6 個月，女性不得餵食母乳。

生育

目前臨床前的資料仍不足以針對 infliximab 是否會影響生育力以及整體的生育功能下結論(請見 5.3 節)。

4.7 對駕駛及使用機械能力的影響

Remsima 可能會對開車能力與使用機器的能力造成些許的影響。病人可能會在使用 Remsima 後出現頭暈症狀(請見 4.8 節)。

4.8 不良反應

安全性概況摘要

上呼吸道感染是臨床試驗中最常通報的藥物不良反應(ADR)，出現於 25.3%接受 infliximab 治療的病人與 16.5%的對照組病人。Infliximab 曾經通報過與使用 TNF 阻斷劑相關的最嚴重 ADR：包括 HBV 重新活化、CHF、嚴重感染(包括敗血症、伺機性感染與 TB)、血清病(遲發性過敏反應)、血液反應、全身紅斑性狼瘡/類狼瘡症候、脫髓鞘疾患、肝膽事件、淋巴瘤、HSTCL、腸道或肛門周圍膿腫(克隆氏症)與嚴重輸注反應(請見 4.4 節)。

不良反應列表

根據臨床試驗中以及上市後通報的不良反應(其中有些導致死亡)，表 1 列出 ADR。在器官系統類別內，不良反應是按照下列分類頻率列出：非常常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；極罕見($< 1/10,000$)；未知(無法根據

現有資料進行預估)。在每個頻率組別內，不良作用是按照嚴重性遞減呈現。

表 1 臨床試驗與上市後通報的不良反應

感染及寄生	
非常常見：	病毒感染(如：流行性感、皰疹病毒感染)。
常見：	細菌感染(如：敗血症、蜂窩性組織炎、膿腫)。
不常見：	結核病、黴菌感染(如：念珠菌感染)。
罕見：	腦膜炎、伺機性感染(如：侵入型黴菌感染[肺囊蟲症、組織漿菌症、麴菌症、球孢子菌病、隱球菌病、芽生菌病等]、細菌感染[非典型分枝桿菌病、李斯特菌症、沙門氏菌病]與病毒感染[巨細胞病毒])、寄生蟲感染、B 型肝炎重新活化。
未知：	疫苗突破感染(vaccine breakthrough infection) (胎兒於子宮內接觸 infliximab 後)*。
良性、惡性與未載明腫瘤(包括囊腫與息肉)	
罕見：	淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏疾病、白血病、黑色素瘤、子宮頸癌。
未知：	肝脾 T 細胞淋巴瘤(主要出現於罹患克隆氏症與潰瘍性結腸炎的青少年與年輕成人)、Merkel 氏細胞癌。
血液和淋巴系統異常	
常見：	嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血、淋巴腺病變。
不常見：	血小板減少症、淋巴球減少症、淋巴球增加症。
罕見：	顆粒性白血球缺乏症、血栓性血小板減少性紫斑症、全血球減少症、溶血性貧血、特發性血小板減少性紫斑症。
免疫系統疾病	
常見：	過敏性呼吸症狀。
不常見：	過敏反應、類狼瘡症候、血清病或類血清病反應。
罕見：	過敏性休克、血管炎、類結節病反應
精神疾病	
常見：	憂鬱症、失眠。
不常見：	健忘症、煩躁、意識混亂、嗜睡、緊張。
罕見：	冷漠。
神經系統疾病	
非常常見：	頭痛。
常見：	眩暈、頭暈、感覺減退、感覺異常。
不常見：	抽搐、神經病變。
罕見：	橫斷性脊髓炎、中樞神經系統脫髓鞘疾患(類似多發性硬化症的疾病與視神經炎)、周邊脫髓鞘疾患(如 Guillain-Barré 症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變與多源性運動神經病變)。
眼部疾病	
常見	結膜炎
不常見	角膜炎、眼眶周圍水腫、麥粒腫(hordeolum)
罕見	眼內炎
未知	輸注期間或輸注後 2 小時內短暫性視力喪失
心臟疾患	
常見	心搏過速、心悸
不常見	心臟衰竭(新發生或現況惡化)、心律不整、暈厥、心搏過緩
罕見	發紺、心包膜積水
未知	輸注期間或輸注後 2 小時內心肌缺血/心肌梗塞

血管疾患	
常見	低血壓、高血壓、瘀斑、臉潮紅、潮紅
不常見	周邊缺血、血栓性靜脈炎、血腫
罕見	循環衰竭、瘀點、血管痙攣
呼吸道、喉部及縱膈疾病	
非常常見	上呼吸道感染、鼻竇炎
常見	下呼吸道感染(如：支氣管炎、肺炎)、呼吸困難、鼻出血
不常見	肺水腫、支氣管痙攣、胸膜炎、肋膜積水
罕見	間質性肺部疾病(包括快速惡化的疾病、肺部纖維化與肺炎)
胃腸消化系統異常	
非常常見：	腹部疼痛、噁心
常見：	胃腸道出血、腹瀉、消化不良、胃食道逆流、便秘
不常見：	腸穿孔、腸狹窄、憩室炎、胰臟炎、唇炎
肝膽疾患	
常見：	肝功能異常、轉胺酶增加。
不常見：	肝炎、肝細胞受損、膽囊炎。
罕見：	自體免疫肝炎、黃疸症。
未知：	肝臟衰竭。
皮膚及皮下組織疾病	
常見：	新出現或既有乾癬惡化，包括膿疱性乾癬(主要位於手掌與腳掌)、蕁麻疹、皮疹、搔癢、多汗症、皮膚乾燥、黴菌皮膚炎、濕疹、掉髮。
不常見：	大疱疹、甲癬、皮脂溢、玫瑰斑、皮膚乳突瘤、角化過度、異常的皮膚色素沈澱。
罕見：	毒性表皮溶解、史蒂文-強生症候群、多形性紅斑、癬病、線性 IgA 水疱症(linear IgA bullous dermatosis)。
未知：	皮肌炎症狀惡化。
肌肉骨骼及結締組織疾病	
常見：	關節痛、肌肉痛、背痛。
腎臟及泌尿疾病	
常見：	尿道感染。
不常見：	腎盂腎炎。
生殖系統與胸部疾患	
不常見：	陰道炎。
全身性障礙和投藥部位症狀	
非常常見：	輸注相關反應、疼痛。
常見：	胸痛、疲累、發燒、注射部位反應、發冷、水腫。
不常見：	癒合不良。
罕見：	肉芽腫病變。
調查研究	
不常見：	自體抗體陽性反應。
罕見：	補體因子異常。

*包括牛分枝桿菌感染(瀰漫性 BCG 感染)，見第 4.4 節

輸注相關反應

在臨床試驗中，輸注相關反應定義為任何在輸注過程中或在輸注後 1 小時內發生的不良事件。在第 3 期臨床試驗中，有 18%接受 infliximab 治療的病人出現輸注相關反應，而接受安慰劑治療的病人只有 5%出現。整體而言，相較於接受 infliximab 併用免疫調節劑治療的病人，接受 infliximab 單一療法的病人出現輸注相關反應的比例較高。大約有 3%病人因為輸注相關反應而停止治療，且所有病人都在接受或未接受治療下復原。接受 infliximab 治療，且截至第 6 週為止

的導入期間出現輸注反應的病人中，有 27%在維持期間，亦即第 7 週至第 54 週，出現輸注反應。導入期間沒有出現輸注反應的病人中，有 9%於維持期間出現輸注反應。

在 infliximab 原開發廠於類風濕性關節炎病人的臨床研究 (ASPIRE) 中，首三次輸注給藥時間為 2 小時以上若病人沒有嚴重的輸注反應，後續輸注的時間可縮短至不低於 40 分鐘。在該試驗中，66%的病人 (1040 位中的 686 位) 接受至少一次輸注時間 90 分鐘或更短時間的治療；44%的病人 (共 1040 位中的 454 位) 接受至少一次輸注時間 60 分鐘或更短時間的治療。接受 infliximab 縮短輸注時間的病人中，輸注反應的發生率為 15%，嚴重輸注反應發生率為 0.4%。

在 infliximab 原開發廠針對克隆氏症病人所做的一項試驗 (SONIC) 中，有 16.6% (27/163) 接受 infliximab 單一療法治療的病人、5% (9/179) 接受 infliximab 併用 AZA 的病人以及 5.6% (9/161) 接受 AZA 單一療法的病人出現輸注相關反應。有 1 位接受 infliximab 單一療法的病人出現嚴重輸注反應 (< 1%)。

上市後的使用經驗顯示，類過敏反應的案例 (包括喉嚨/咽喉水腫與嚴重的支氣管痙攣及抽搐) 與給予 infliximab 有關。也曾通報過 infliximab 輸注過程中或輸注完後 2 小時內發生暫時性視力喪失與心肌缺血/梗塞的極罕見案例 (請見 4.4 節)。

再次給予 infliximab 輸注反應

在 infliximab 原開發廠一項針對中度至重度乾癬病人的臨床試驗，目的在於比較長期維持療法與疾病發作後再採用 Remicade 誘導療程 (在 0、2、6 和 14 週時，最多輸注 4 次) 進行再治療的療效和安全性。病人並未接受其他免疫抑制劑治療。再治療組中有 4% (8/219) 的病人出現嚴重的輸注反應，而接受維持療法的病人則小於 1% (1/222)。大多數嚴重的輸注反應發生在第 2 週的第二次輸注期間。先前維持治療的最後一劑和再次導入治療的第一劑間隔為 35 至 231 天。症狀包括但不限於呼吸困難、蕁麻疹、臉部水腫和低血壓。所有個案停止 Remicade 和/或開始其他治療而能完全緩解上述徵兆和症狀。

遲發性過敏

臨床試驗中，遲發性過敏反應並不常見，即使出現，也都是在停止使用 infliximab 未滿 1 年內出現。在 infliximab 原開發廠乾癬試驗中，遲發性過敏反應發生於治療過程的早期。徵兆和症狀包括伴有發熱和/或皮疹的肌肉痛和/或關節痛，部分病人出現搔癢、臉部、手部或唇部水腫、吞嚥困難、蕁麻疹、喉嚨痛和頭痛。

有關停用 infliximab 超過 1 年後遲發性過敏反應的發生率，並無充分的資料，但是來自臨床試驗的有限資料顯示停用 infliximab 的時間越久，遲發性過敏的風險越高 (請見 4.4 節)。

在 infliximab 原開發廠一項針對克隆氏症病人重複輸注的 1 年期臨床試驗 (ACCENT I 試驗) 中，類血清病反應發生率為 2.4%。

致免疫性

產生 infliximab 抗體的病人比較可能 (約 2 至 3 倍) 出現輸注相關反應。併用免疫抑制劑似乎可降低輸注相關反應的發生率。

在使用單劑或多劑 1 至 20 mg/kg infliximab 的臨床試驗中，有接受任何免疫抑制療法的病人中 14% 偵測出 infliximab 抗體，而未接受免疫抑制療法的病人中有 24%。接受維持療法治療的克隆氏症病人中，有 3.3% 併用免疫抑制劑的病人與 13.3% 沒有併用免疫抑制劑的病人產生 infliximab 抗體。只在發病時才接受治療的病人產生抗體的發生率高出 2 至 3 倍。

受限於方法，陰性分析結果無法排除 infliximab 抗體的存在。部分產生高效價 infliximab 抗體的病人出現療效降低的跡象。在接受 infliximab 維持治療且未併用免疫抑制劑的乾癬病人中，大約有 28% 產生 infliximab 抗體 (請見 4.4 節：「輸注反應與過敏」)。

感染

已在接受 infliximab 治療的病人中觀察到結核病、細菌感染(包括敗血症與肺炎)、侵入型黴菌、病毒與其他伺機性感染。這些感染部分具致命性；最常通報且死亡率>5%的伺機性感染包括肺囊蟲症、念珠菌感染、李斯特菌症與麴菌症(請見 4.4 節)。

Infliximab 原開發廠臨床試驗中，有 36%接受 infliximab 治療的病人因為出現感染而接受治療，而接受安慰劑治療的病人只有 25%。

在 infliximab 原開發廠類風濕性關節炎臨床試驗中，接受 infliximab 併用 methotrexate 治療的病人發生包括肺炎在內的嚴重感染的機率高於接受 methotrexate 單一療法的病人，特別是劑量為 6 mg/kg 或更高時(請見 4.4 節)。

根據上市後自動通報的資料，感染是最常見的嚴重不良事件。其中有些導致死亡。通報的死亡案例中有將近 50%與感染有關。曾通報過結核病的案例，其中有些導致死亡，包括粟粒性結核病與肺外結核病(請見 4.4 節)。

惡性腫瘤與淋巴增生疾患

曾在 infliximab 臨床試驗的 5,780 位接受治療的病人中(代表 5,494 個病人年)偵測到 5 個淋巴瘤案例與 26 個非淋巴瘤的惡性腫瘤案例，而 1,600 位接受安慰劑治療的病人中(代表 941 個病人年)並無淋巴瘤，而且只有 1 個非淋巴瘤的惡性腫瘤。

在針對 infliximab 所做、為期 5 年的一項長期安全性追蹤臨床試驗(代表 6,234 病人年[3,210 位病人])中，通報了 5 個淋巴瘤與 38 個非淋巴瘤的惡性腫瘤案例。

也曾在上市後通報過惡性腫瘤(含淋巴瘤)的案例(請見 4.4 節)。

在一項針對罹患中度至重度 COPD、目前仍抽菸或以前曾抽過菸的病人所做的探索性臨床試驗中，有 157 位成年病人接受與類風濕性關節炎及克隆氏症治療劑量類似的 infliximab 劑量治療。其中有 9 位出現惡性腫瘤，含 1 個淋巴瘤案例。追蹤期中位數為 0.8 年(發生率 5.7% [95% CI 2.65%-10.6%])。77 位對照組病人有通報 1 個惡性腫瘤案例(追蹤期中位數 0.8 年；發生率 1.3% [95% CI 0.03%-7.0%])。絕大多數的惡性腫瘤與肺臟或頭部與頸部有關。

一項群體回溯性世代研究中發現，相較於未使用生物製劑的病人或一般族群(包括 60 歲以上之婦女)，使用 infliximab 治療類風濕性關節炎將增加婦女子宮頸癌發生率。

此外，上市後接受 infliximab 治療的克隆氏症與潰瘍性結腸炎病人也曾通報過肝脾 T 細胞淋巴瘤的罕見案例，其中絕大多數為青少年或年輕成年男性(請見 4.4 節)。

心臟衰竭

在一項旨在評估 infliximab 使用於鬱血性心臟衰竭(CHF)時的原開發廠第 2 期試驗中，曾於接受 infliximab 治療的病人觀察到心臟衰竭惡化而致死的較高發生率，特別是使用較高劑量 10 mg/kg (亦即：高於最大許可劑量 2 倍)的病人。在這項試驗中，有 150 位 NYHA 第 III 至 IV 級 CHF (左心室射出率≤35%)的病人在為期 6 週內接受 3 次 infliximab (劑量為 5 mg/kg、10 mg/kg)或安慰劑的輸注。在第 38 週時，接受 infliximab 治療的 101 位病人中有 9 位(2 位劑量為 5 mg/kg，7 位劑量為 10 mg/kg)死亡，而接受安慰劑治療的 49 位病人中只有 1 位死亡。

上市後使用 infliximab 的病人曾通報過心臟衰竭惡化伴隨或無伴隨可辨識的促成因子。上市後也曾通報新出現的罕見心臟衰竭案例，包括之前未知有心血管疾病病人出現心臟衰竭。其中有些病人年紀未滿 50 歲。

肝膽事件

原開發廠臨床試驗中，曾在接受 infliximab 治療的病人中觀察到輕度或中度 ALT 與 AST 濃度升高的情形，但是並未惡化成重度肝臟受損。曾觀察到 ALT 升高≥5 倍正常值上限(ULN) (請見表

2)。接受 infliximab 治療的病人相較於對照組的病人，有觀察到更高比例的轉胺酶升高情形(ALT 比 AST 常見)，不管是接受 infliximab 單一療法或與其他免疫抑制劑併用時均如此。大部分轉胺酶異常均屬短暫；但是有少數病人出現了升高時間延長的情況。整體而言，ALT 與 AST 升高的病人都沒有出現症狀，而且在繼續使用或停用 infliximab 或修正併用療法後，異常的情況都減少或消失。上市後監視期間，接受 infliximab 治療的病人曾通報過極罕見的黃疸與肝炎，有些具備自體免疫肝炎的特點(請見 4.4 節)。

表 2
臨床試驗中 ALT 活性增加的病人比例

適應症	病人數目 ³		追蹤期中位數(週) ⁴		≥ 3 倍 ULN		≥ 5 倍 ULN	
	安慰劑	infliximab	安慰劑	infliximab	安慰劑	infliximab	安慰劑	infliximab
類風濕性關節炎 ¹	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
克隆氏症 ²	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
兒童克隆氏症	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
潰瘍性結腸炎	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
兒童潰瘍性結腸炎	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A	1.7%
僵直性脊椎炎	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
乾癬性關節炎	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
斑塊型乾癬	281	1,175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ 安慰劑病人接受 methotrexate，而 infliximab 病人接受 infliximab 與 methotrexate。

² 針對克隆氏症所做的 2 項第 3 期試驗(ACCENT I 與 ACCENT II)中，安慰劑病人於試驗一開始即接受 5 mg/kg infliximab，之後在維持期則接受安慰劑。隨機分配到安慰劑維持組別、之後改用 infliximab 的病人在 ALT 分析中納入 infliximab 組。針對克隆氏症所做的第 3b 期試驗(SONIC)中，安慰劑病人除了接受安慰劑 infliximab 輸注外也接受 AZA 2.5 mg/kg/day，作為活性對照藥物。

³ 接受 ALT 評估的病人人數。

⁴ 追蹤期中位數是以接受治療的病人為計算基礎。

抗核抗體(ANA)/抗雙股 DNA(dsDNA)抗體

原開發廠臨床試驗中大約有一半接受 infliximab 治療的病人，原本在基期 ANA 呈陰性，但是在試驗期間卻轉成陽性。而接受安慰劑治療的病人只有 5 分之 1 如此。大約在 17%接受 infliximab 治療的病人中初次偵測到抗 dsDNA 抗體。在接受安慰劑治療的病人則是 0%。最後一次評估時，有 57%接受 infliximab 治療的病人抗 dsDNA 依舊呈陽性。但是狼瘡與類狼瘡症候的通報仍屬罕見(請見 4.4 節)。

兒童克隆氏症病人

原開發廠 REACH 試驗中(請見 5.1 節)，兒童克隆氏症病人比成人克隆氏症病人更常通報的不良事件如下：貧血(10.7%)、血便(9.7%)、白血球減少症(8.7%)、潮紅(8.7%)、病毒感染(7.8%)、嗜中性白血球減少症(6.8%)、骨折(6.8%)、細菌感染(5.8%)與呼吸道過敏反應(5.8%)。其他特殊的考量分述如下：

輸注相關反應

在 REACH 試驗中，有 17.5%接受隨機分配的病人出現 1 次(含)以上的輸注反應。並無嚴重的輸注反應，且 REACH 試驗中有 2 位受試者出現不嚴重的過敏反應。

致免疫性

曾在 3 位(2.9%)兒童病人中偵測到 infliximab 抗體的存在。

感染

在 REACH 試驗中，有 56.3%隨機分配接受 infliximab 治療的受試者通報了感染事件。接受 q8 週輸注的受試者比接受 q12 週輸注的受試者更常通報感染事件(分別為 73.6%與 38.0%)，而 q8 週維持治療組有 3 位受試者、q12 週維持治療組有 4 位受試者通報了嚴重的感染事件。最常通報的感染事件為上呼吸道感染和咽喉炎，而最常通報的嚴重感染為膿腫。曾通報 3 例肺炎(1 例嚴重)與 2 例帶狀皰疹(都不嚴重)。

兒童潰瘍性結腸炎病人

整體而言，原開發廠兒童潰瘍性結腸炎試驗(C0168T72)與成人潰瘍性結腸炎試驗(ACT 1 與 ACT 2)中通報的不良反應大致一樣。在 C0168T72 中，最常見的不良反應為上呼吸道感染、咽喉炎、腹部疼痛、發燒及頭痛。最常見的不良事件為潰瘍性結腸炎惡化。q12 週比 q8 週給劑療程的發生率高。

輸注相關反應

整體而言，60 位接受治療的病人中有 8 (13.3%)位出現 1 次(含)以上的輸注反應，q8 週的 22 位中有 4 位(18.2%)，而 q12 週維持治療組的 23 位中有 3 位(13.0%)。並未通報嚴重的輸注反應。所有的輸注反應均屬輕度或中度反應。

致免疫性

截至第 54 週為止，曾在 4 位(7.7%)兒童病人中偵測到 infliximab 抗體的存在。

感染

在 C0168T72 試驗中，60 位接受治療的病人中有 31 位(51.7%)通報了感染事件，而其中 22 位(36.7%)需要接受口服型或不經腸道的抗微生物治療。在 C0168T72 中出現感染事件的病人比例與兒童克隆氏症試驗(REACH)類似，但是高於成人潰瘍性結腸炎試驗(ACT 1 與 ACT 2)。在 C0168T72 試驗中，每 8 週的維持治療組整體的感染發生率為 13/22 (59%)，而每 12 週的維持治療組為 14/23 (60.9%)。上呼吸道感染(7/60 [12%])與咽喉炎(5/60 [8%])是最常通報的呼吸系統感染。在所有接受治療的病人中有 12% (7/60)通報了嚴重感染。

這項試驗中，12 至 17 歲年齡群的病人比 6 至 11 歲年齡群多(45/60 [75.0%])相較於 15/60 [25.0%])。雖然各次族群的病人人數都太少，無法就年齡對安全性事件的影響做出明確的結論，但是年紀較輕族群比年紀較大族群出現嚴重不良事件，以及因為不良試驗而停止治療的病人人數比例較高。雖然在出現感染事件的病人比例方面，年紀較輕族群也比較高，但是在嚴重感染方面，兩個年齡族群則彼此類似。6 至 11 歲與 12 至 17 歲年齡族群之間的不良事件與輸注反應整體比例彼此類似。

上市後經驗

兒童族群在上市後主動通報的 infliximab 嚴重不良事件包括惡性腫瘤(含肝脾 T 細胞淋巴瘤)、暫時性肝臟酵素異常、類狼瘡症候以及自體抗體陽性(請見 4.4 與 4.8 節)。

特殊族群的其他資訊

年紀較大者(≥ 65 歲)

在原開發廠類風濕性關節炎臨床試驗中，年滿 65 歲(11.3%)且接受 infliximab 併用 methotrexate 治療的病人嚴重感染發生率高於未滿 65 歲的病人(4.6%)。接受 methotrexate 單一療法的病人中，年滿 65 歲的嚴重感染發生率為 5.2%，而未滿 65 歲(請見 4.4 節)的發生率為 2.7%。

疑似不良反應的通報情況

在本藥品獲得授權使用後，通報可疑的不良反應很重要。可以持續監測本藥品的效益/風險平衡。專業醫護人員必須通報任何可疑的不良反應。

4.9 過量

未曾通報過量案例。給予單一劑量最多 20 mg/kg，而未有毒性效應。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥物分類：免疫抑制劑、腫瘤壞死因子 α (TNF α) 抑制劑、ATC 編碼：L04AB02。

Remsuma 是具有生物相似性的藥品。

作用機轉

Infliximab 是嵌合的人類-小鼠單株抗體，對於不管是可溶性還是跨膜的 TNF α 均具高度親合性，但是對於淋巴毒素 α (TNF β) 不具親合性。

藥效學作用

Infliximab 在很多體外生物測試中均能抑制 TNF α 。對於持續性表現人類 TNF α 而罹患多發性關節炎的基因轉殖小鼠，Infliximab 不僅可預防病情，並且在病發後投予，也能讓遭受侵蝕的關節癒合。在體內時，infiximab 會與人類 TNF α 快速形成穩定的複合體，與 TNF α 生物活性同時消失發生。

在類風濕性關節炎病人的關節中可發現 TNF α 濃度增加的情形，且與疾病活動度增加相關。以類風濕性關節炎而言，infiximab 治療減少了發炎細胞浸潤關節發炎部位以及介導細胞黏附、生化吸引與組織降解作用的分子的表現量。在接受 infiximab 治療後，相較於基期，病人的血清介白素 6 (IL-6) 與 C 反應蛋白 (CRP) 濃度降低，基期時血紅素濃度較低的類風濕性關節炎病人，治療後血紅素濃度則升高。而相較於沒有接受治療的病人，周邊血液的淋巴球數量及對於體外有絲分裂刺激出現的增生反應皆未顯著減少。

在投予 infiximab 前與投予後 4 週取得的大腸切片組織評估結果顯示可偵測到的 TNF α 數量明顯減少。以 infiximab 治療克隆氏症也與常會升高的血清發炎標記 CRP 明顯減少有關。接受 infiximab 治療的病人，其體內周邊白血球總數量幾乎未受影響，但是淋巴球、單核球與嗜中性白血球所出現的變化表示已逐漸正常化。相較於未接受治療的病人，從接受 infiximab 治療的病人獲得的周邊血液單核細胞 (PBMC) 顯示，對於刺激產生的增生反應並未減少，而且在接受 infiximab 治療後，並未觀察到因為 PBMC 受刺激而產生的細胞激素出現明顯的變化。針對腸道黏膜切片獲得的固有層單核細胞所做的分析顯示，infiximab 治療造成了能夠表現 TNF α 與干擾素 γ 的細胞數量減少。其他的組織試驗也證明了 infiximab 治療能減少發炎細胞浸潤腸道受影響部位以及存在於這些部位的發炎標記。針對腸道黏膜所做的內視鏡試驗證明了接受 infiximab 治療的病人黏膜的確出現癒合的趨勢。

臨床療效與安全性

成人類風濕性關節炎

原開發廠曾在 2 項多中心、隨機分配、雙盲的樞紐臨床試驗 (ATTRACT 與 ASPIRE) 中評估過 infiximab 的療效。2 項試驗均允許同時使用穩定劑量的葉酸、口服型皮質類固醇 (≤ 10 mg/day) 及/或不含類固醇的抗發炎藥物 (NSAID)。

主要試驗指標為根據美國風濕病學會標準(ATTRACT 採用 ACR20 而 ASPIRE 採用 ACR-N)評估的徵兆與症狀減緩、預防結構性關節受損以及生活功能改善等。以 ACR20 評估徵兆與症狀減緩的定義是壓痛與腫脹的關節數至少下降 20%，且下列 5 項至少有 3 項改善 20% 以上：(1)評估者整體的評估結果、(2)病人整體的評估結果、(3)功能/失能指標、(4)目測類比疼痛量表與(5)紅血球沉降率或 C 反應蛋白。ACR-N 評估的項目與 ACR20 相同，計算採用下列最小改善的百分比，包括腫脹關節數、壓痛關節數以及其餘 5 個項目改善百分比的中位數。雙手及雙腳的結構性關節受損(侵蝕與關節空間變窄)都是以基期以來 van der Heijde 修正後 Sharp 總分出現的變化進行衡量，讓分數可能的範圍介於 0 至 440 分。病人自基期以來在日常生活功能方面的平均變化，則是採用健康評估問卷(HAQ；得分 0-3)衡量。

ATTRACT 是針對 428 位即使接受 methotrexate 治療，類風濕性關節炎仍具活動性的病人所做的安慰劑對照試驗，評估第 30、54 及 102 週時的反應。大約有 50% 的病人屬於功能第 III 級。病人於第 0、2 與 6 週以及之後每隔 4 週或 8 週接受安慰劑或 3 mg/kg 或 10 mg/kg 的 infliximab 治療。所有病人在納入試驗前均已接受穩定劑量的 methotrexate(中位數：15 mg/wk)治療達 6 個月且在試驗期間劑量維持穩定。

得自第 54 週的結果(ACR20、van der Heijde 修正後 Sharp 總分與 HAQ)列於表 3。相較於 methotrexate 單一療法，於第 30 週及第 54 週在所有 infliximab 組觀察到的較高幅度的臨床反應(ACR50 與 ACR70)。

於第 54 週在所有 infliximab 治療組都有觀察到結構性關節受損(侵蝕與關節空間變窄)惡化速度減緩的情形(表 3)。

於第 54 週觀察到的效果一直維持到第 102 週。因為很多病人退出治療，所以無法確定 infliximab 與 methotrexate 單一療法治療組之間在效果上的差異幅度。

表 3
第 54 週時在 ACR20、結構性關節受損與日常生活功能方面展現的效果(ATTRACT 試驗)

	對照組 ^a	Infliximab ^b				所有 infliximab ^b 治療組
		每 8 週 3 mg/kg	每 4 週 3 mg/kg	每 8 週 10 mg/kg	每 4 週 10 mg/kg	
出現 ACR20 反應的病人/ 接受評估的病人(%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
總分 ^d (van der Heijde 修正後 Sharp 得分)						
自基期以來出現的變化 (均值±SD) ^c	7.0±10.3	1.3±6.0	1.6±8.5	0.2±3.6	-0.7±3.8	0.6±5.9
中位數 (四分位距)	4.0 (0.5,9.7)	0.5 (-1.5,3.0)	0.1 (-2.5,3.0)	0.5 (-1.5,2.0)	-0.5 (-3.0,1.5)	0.0 (1.8,2.0)
無惡化病人/接受評估的病人(%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
自基期以來 HAQ 出現的變化 ^e (接受評估的病人)	87	86	85	87	81	339
平均值 ± 標準差(SD) ^c	0.2±0.3	0.4±0.3	0.5±0.4	0.5±0.5	0.4±0.4	0.4±0.4

^a 對照組=所有病人雖然在納入試驗前均已接受穩定劑量的 methotrexate 治療達 6 個月但仍有活動性 RA 試驗期間都維持該穩定劑量。允許同時使用穩定劑量的口服型皮質類固醇(≤ 10 mg/day)及/或 NSAID 與補充葉酸。

^b 所有 infliximab 皆與 methotrexate 及葉酸併用，且部分病人併用口服型皮質類固醇及/或 NSAID

^c p < 0.001，各 infliximab 治療組與對照組比較均如此

^d 數值越大表示關節受損越嚴重。

^e HAQ=健康評估問卷；數值越大表示失能程度越小。

ASPIRE 試驗評估了 1,004 位未經過 methotrexate 治療的早期(疾病存在時間≤ 3 年，中位數：0.6 年)活動性類風濕性關節炎(腫脹與壓痛的關節數中位數分別為 19 與 31)病人第 54 週時的反應。所有病人都在第 0、2 與 6 週以及之後每隔 8 週接受 methotrexate (至第 8 週時調整至最佳的 20 mg/wk)與安慰劑或 3 mg/kg 或 6 mg/kg infliximab 的治療。第 54 週獲得的結果列於表 4。

經過 54 週的治療後，infliximab + methotrexate 的 2 種劑量相較於 methotrexate 單一療法，根據達到 ACR20、ACR50 與 ACR70 反應的病人比例均顯示徵兆與症狀出現較大幅度且具統計上顯著的改善。

在 ASPIRE 試驗中，有超過 90% 的病人至少接受了 2 次 X 光評估。Infliximab + methotrexate 組相較於 methotrexate 單一療法，在第 30 週與第 54 週均觀察到結構性受損惡化速度減緩。

表 4
第 54 週時在 ACRn、結構性關節受損與日常生活功能方面展現的效果(ASPIRE 試驗)

	安慰劑 + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	所有 infliximab 治療組
接受隨機分配的受試者	282	359	363	722
ACR 改善百分比				
平均值 ± 標準差(SD) ^a	24.8±59.7	37.3±52.8	42.0±47.3	39.6±50.1
van der Heijde 修正後 Sharp 總分自 基期以來出現的變化 ^b				
平均值 ± 標準差(SD) ^a	3.70±9.61	0.42±5.82	0.51±5.55	0.46±5.68
中位數	0.43	0.00	0.00	0.00
第 30 週至第 54 週 HAQ 自基期以來出現的平均改善幅度 ^c				
平均值±標準差(SD) ^d	0.68±0.63	0.80±0.65	0.88±0.65	0.84±0.65

^a $p < 0.001$ ，各 infliximab 治療組與對照組比較均如此

^b 數值越大表示關節受損越嚴重。

^c HAQ = 健康評估問卷；數值越大表示失能程度越小

^d 3 mg/kg 與 6 mg/kg 治療組相較於安慰劑 + MTX， p 值 分別 = 0.030 與 < 0.001 。

成人克隆氏症

活動性的中度至重度克隆氏症導入治療

原開發廠曾在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的劑量反應試驗中，針對 108 位罹患活動性克隆氏症(克隆氏症活性指數(CDAI) $\geq 220 \leq 400$)病人評估單劑 infliximab 的療效。這 108 位病人中有 27 位接受建議的 infliximab 5 mg/kg 治療。所有病人對於傳統療法的反應均不佳。該試驗允許同時使用穩定劑量的傳統療法，其中 92% 的病人持續接受此類療法的治療。

主要試驗指標為出現臨床反應的病人比例，亦即 4 週時所做評估發現自基期以來 CDAI 減少了 ≥ 70 分，且沒有因為克隆氏症增加藥品的使用或手術次數。第 4 週有出現反應的病人接受追蹤，直到第 12 週為止。次要試驗指標包括第 4 週出現臨床緩解(CDAI < 150)的病人比例以及持續的臨床反應。

第 4 週投予單劑後，有 22/27 (81%) 位接受 5 mg/kg infliximab 治療的病人出現臨床反應，而接受安慰劑治療的病人只有 4/25 (16%) 位出現臨床反應($p < 0.001$)。同樣在第 4 週，有 13/27 (48%) 位接受 infliximab 治療的病人達臨床緩解(CDAI < 150)，而接受安慰劑治療的病人只有 1/25 (4%) 達臨床緩解。2 週內即觀察到反應，最大反應出現在第 4 週。於第 12 週時所做的最後一次觀察發現，仍有 13/27 (48%) 位接受 infliximab 治療的病人出現反應。

活動性的中度至重度克隆氏症維持治療

原開發廠曾在一項為期 1 年的臨床試驗(ACCENT I)中研究過重複輸注 infliximab 的療效。

一共有 573 位罹患活動性中度至重度克隆氏症(CDAI $\geq 220 \leq 400$)的病人於第 0 週時輸注了單劑 5 mg/kg。在納入的 580 位病人中有 178 位(30.7%)是所謂病情嚴重(CDAI 得分 > 300 且併用皮質類固醇及/或免疫抑制劑)的病人，與適應症定義的族群相符(見第 4.1 節)。第 2 週時評估了所有病人的臨床反應並將之隨機分配至 3 個治療組(安慰劑維持治療組、5 mg/kg 維持治療組與 10 mg/kg 維持治療組)的其中一組。3 組都在第 2、6 週以及之後每隔 8 週輸注一次。

在 573 位接受隨機分配的病人中，有 335 (58%) 位第 2 週即出現臨床反應。這些病人歸類為第 2 週有反應者且納入主要分析(見表 5)。於第 2 週歸類為無反應者的病人中，安慰劑組有 32%

(26/81)而 infliximab 組有 42% (68/163)至第 6 週才出現臨床反應。2 組之後在延遲反應者人數方面並無差異。

共同主要試驗指標為第 30 週時達臨床緩解(CDAI < 150)的病人比例以及至第 54 週為止出現喪失反應所需的時間。第 6 週後即可逐漸停用皮質類固醇。

表 5
對於反應與緩解率的影響(來自 ACCENT I 試驗的資料，第 2 週有反應者)

ACCENT I (第 2 週有反應者)病人%			
	安慰劑維持療法 (n = 110)	Infliximab 維持劑量 5 mg/kg (n = 113) (p 值)	Infliximab 維持劑量 10 mg/kg (n = 112) (p 值)
至第 54 週為止喪失反應所需時間中位數	19 週	38 週 (0.002)	>54 週 (< 0.001)
第 30 週			
臨床反應 ^a	27.3	51.3 (<0.001)	59.1 (<0.001)
臨床緩解	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (<0.001)
未使用類固醇的緩解	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
第 54 週			
臨床反應 ^a	15.5	38.1 (<0.001)	47.7 (<0.001)
臨床緩解	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (<0.001)
不使用類固醇的持續緩解 ^b	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

^a CDAI 減少幅度 ≥ 25% 或 ≥ 70 分。

^b 基期接受皮質類固醇治療的病人中於第 30 週及第 54 週的 CDAI 均 < 150 且第 54 週前的 3 個月內並未接受皮質類固醇治療者。

自第 14 週起，之前對治療有反應但是之後喪失臨床效益的病人可轉用比他們原本隨機分配到的劑量更高的 infliximab 5 mg/kg 治療。有 89% (50/56) 在第 14 週以後對 infliximab 5 mg/kg 維持劑量喪失臨床反應的病人對 infliximab 10 mg/kg 的治療出現反應。

於第 30 週及第 54 週，相較於安慰劑維持治療組，有在 infliximab 維持治療組中觀察到生活品質得分改善、疾病相關住院事件及皮質類固醇使用減少的情形。

原開發廠曾在一項隨機分配、雙盲、活性比較藥物試驗(SONIC)中評估 508 位罹患中度至重度成人克隆氏症(CDAI ≥ 220 ≤ 450)且對生物製劑及免疫抑制劑無反應、疾病持續時間中位數 2.3 年的病人使用 infliximab 併用或未併用 AZA 的情形。基期有 27.4% 的病人接受全身皮質類固醇的治療，14.2% 的病人接受 budesonide 的治療，54.3% 的病人接受 5-ASA 複方藥物的治療。病人隨機分配接受 AZA 單一療法、infliximab 單一療法或 infliximab 與 AZA 併用療法。於第 0、2 與 6 週以及之後每隔 8 週投予劑量為 5 mg/kg 的 infliximab。每天給予劑量為 2.5 mg/kg 的 AZA。

該試驗的主要指標為第 26 週時沒有使用皮質類固醇下達到臨床緩解，亦即至少有 3 週都沒有口服全身用皮質類固醇(prednisone 或同類藥物)或 budesonide(劑量 > 6 mg/day)下達到臨床緩解(CDAI < 150)的病人。相關結果，請見表 6。

接受 infliximab 併用 AZA 治療(43.9%，p < 0.001)與 infliximab 單一療法組(30.1%，p = 0.023)於第 26 週達黏膜癒合的病人比例明顯高於 AZA 單一療法組(16.5%)。

表 6
於第 26 週在沒有使用皮質類固醇下達到臨床緩解的病人百分比(SONIC)

AZA 單一療法	Infliximab 單一療法	Infliximab
----------	-----------------	------------

第 26 週			
所有接受隨機分組的病人	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) (p = 0.006)*	56.8% (96/169) (p = 0.001)*

* p 值代表各 infliximab 治療組與 AZA 單一療法的比較結果

在第 50 週時有觀察到在沒有使用皮質類固醇下達臨床緩解的類似趨勢。此外，也在使用 infliximab 時觀察到 IBDQ 測得的生活品質改善情形。

形成瘻管的活動性克隆氏症導入治療

原開發廠曾在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗中評估過使用於形成瘻管，且有至少存在 3 個月之久的瘻管的 94 位克隆氏症病人時的療效。其中有 31 位病人接受 infliximab 5 mg/kg 的治療。大約 93% 的病人之前接受過抗生素或免疫抑制療法的治療。

可同時使用穩定劑量的傳統療法，其中 83% 的病人持續接受至少一種此類療法的治療。病人於第 0、2 與 6 週接受了 3 劑的安慰劑或 infliximab 治療。且接受長達 26 週的追蹤。主要試驗指標為出現臨床反應的病人比例，亦即自基期以來在至少連續 2 次回診(彼此間隔 4 週)中輕輕按壓即流出汁液的瘻管數量減少 $\geq 50\%$ 且使用的克隆氏症藥品與手術次數均未增加的病人比例。

有 68% (21/31) 接受 infliximab 5 mg/kg 治療的病人出現臨床反應而接受安慰劑治療病人有 26% (8/31) (p = 0.002)。接受 infliximab 治療的組別出現反應所需時間中位數為 2 週。反應時間中位數為 12 週。此外，接受 infliximab 治療的病人中有 55% 所有的瘻管均閉合而接受安慰劑治療的病人有 13% (p = 0.001)。

形成瘻管的活性克隆氏症維持治療

原開發廠曾在一項為期 1 年的臨床試驗 (ACCENT II) 中研究過針對罹患形成瘻管的克隆氏症病人重複輸注 infliximab 時的療效。一共有 306 位病人在第 0、2 與 6 週共接受 3 劑 infliximab 5 mg/kg 的治療。基期時，87% 的病人在肛門周圍有瘻管，14% 有腹部瘻管，9% 有直腸陰道瘻管。CDAI 得分中位數為 180。第 14 週時，評估了 282 位病人的臨床反應並將之隨機分配每隔 8 週接受安慰劑或 5 mg/kg infliximab 的治療，直至第 46 週為止。

針對第 14 週時有反應的病人 (195/282) 執行了主要指標分析。主要試驗指標亦即自隨機分配至喪失反應所需時間 (見表 7)。第 6 週後即可逐漸停用皮質類固醇。

表 7
對於反應率的影響(來自 ACCENT II 試驗的資料，第 14 週有反應者)

	ACCENT II (第 14 週有反應者)		
	安慰劑維持療法 (n = 99)	Infliximab 維持治療 (5 mg/kg) (n = 96)	P 值
至第 54 週為止喪失反應所需時間中位數	14 週	大於 40 週	<0.001
第 54 週			
瘻管反應 (%) ^a	23.5	46.2	0.001
完整的瘻管反應 (%) ^b	19.4	36.3	0.009

^a 在 ≥ 4 週的期間內於溢汁的瘻管數量方面自基期以來出現 $\geq 50\%$ 的減少

^b 沒有任何溢汁的瘻管

自第 22 週起，一開始對治療有反應但是之後喪失反應的病人可轉用比他們原本隨機分配到的劑量更高的 infliximab 5 mg/kg，每隔 8 週積極重新接受治療一次。因為第 22 週以後喪失瘻管反應而轉至 infliximab 5 mg/kg 組的病人中有 57% (12/21) 對於每隔 8 週重新接受 infliximab 10 mg/kg 治療一次的療程出現反應。

至第 54 週為止所有瘻管均永遠閉合的病人比例、諸如肛門痛、膿腫與尿道感染等症狀或治療期間新形成的瘻管數目方面，安慰劑與 infliximab 之間並無明顯差異。

每 8 週的 infliximab 維持療法相較於安慰劑，明顯減少了疾病相關住院事件與手術次數。此外，也有觀察到皮質類固醇使用減少以及生活品質改善的情形。

成人潰瘍性結腸炎

原開發廠曾在 2 項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、針對中度至重度活動性潰瘍性結腸炎(Mayo 得分 6 至 12；內視鏡檢查次得分 ≥ 2)且對傳統療法[口服型皮質類固醇、對氨基水楊酸及/或免疫調節劑(6-MP, AZA)]反應不佳的成人病人所做的試驗(ACT 1 與 ACT 2)中評估過 infliximab 的安全性與療效。可同時使用穩定劑量的口服型對氨基水楊酸、皮質類固醇及/或免疫調節劑。在 ACT2 試驗中，病人隨機分配於第 0、2、6、14 與 22 週接受安慰劑、5 mg/kg infliximab 或 10 mg/kg infliximab 的治療，在 ACT1 則是在第 30、38 與 46 週接受該治療。第 8 週後即可逐漸停用皮質類固醇。

表 8
第 8 週與第 30 週時對臨床反應、臨床緩解及黏膜癒合的影響
ACT1 與 ACT 2 的綜合資料

	安慰劑	5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	併用療法
接受隨機分配的受試者	244	242	242	484
達臨床反應與持續有臨床反應的受試者百分比				
於第 8 週出現臨床反應 ^a	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
於第 30 週出現臨床反應 ^a	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
持續有反應(於第 8 週及第 30 週出現臨床反應)	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
達臨床緩解與持續臨床緩解的受試者百分比				
於第 8 週出現臨床緩解 ^a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
於第 30 週出現臨床緩解 ^a	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
持續緩解(於第 8 週及第 30 週均達緩解) ^a	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
黏膜癒合的受試者百分比				
於第 8 週黏膜癒合 ^a	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
於第 30 週黏膜癒合 ^a	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

^a p < 0.001，各 infliximab 治療組與安慰劑組均如此

ACT 1 試驗有評估至第 54 週為止的 infliximab 療效。

第 54 週時，infliximab 併用治療組有 44.9%的病人出現臨床反應，而安慰劑治療組有 19.8% (p < 0.001)。Infliximab 併用治療組相較於安慰劑治療組，於第 54 週達臨床緩解且黏膜癒合的病人比例均較高(分別為 34.6%比 16.5%，p < 0.001 與 46.1%比 18.2%，p < 0.001)。Infliximab 併用治療組相較於安慰劑治療組，於第 54 週持續有反應且持續緩解的病人比例均較高(分別為 37.9%比 14.0%，p < 0.001 與 20.2%比 6.6%，p < 0.001)。

第 30 週(22.3%比 7.2%，p < 0.001，集合的 ACT 1 & ACT 2 資料)與第 54 週(21.0%比 8.9%，p = 0.022，ACT 1 資料)時相較於安慰劑治療組，infliximab 併用治療組有比較多比例的病人能夠在停用皮質類固醇下維持臨床緩解狀態。

ACT 1 與 ACT 2 試驗及其延伸試驗所獲得的集合資料分析(自基期至第 54 週)結果顯示，infliximab 治療有助於減少潰瘍性結腸炎相關的住院事件與手術次數。5 與 10 mg/kg infliximab 治療組的潰瘍性結腸炎相關住院次數明顯比安慰劑組少(每 100 個病人年的住院平均次數：21 與 19 而安慰劑組為 40；p 分別為 0.019 與 0.007)。5 與 10 mg/kg infliximab 治療組的潰瘍性結腸炎相關手術次數也明顯比安慰劑組少(每 100 個病人年的住院平均次數：22 與 19，而安慰劑組為 34；p 值分別為 0.145 與 0.022)。

有針對 ACT1 與 ACT2 試驗及其延伸試驗收集並集合第 1 次輸注試驗藥物後 54 週內任何時候曾切除結腸的受數者比例。5 mg/kg infliximab 組(28/242 或 11.6% [N.S.])與 10 mg/kg infliximab

組(18/242 或 7.4% [p = 0.011])切除結腸的受試者人數少於安慰劑組(36/244；14.8%)。

有關切除結腸發生率的減少趨勢，也曾在另一項針對罹患中度至重度活動性潰瘍性結腸炎且對 IV 皮質類固醇無反應，因此切除結腸的風險較高的住院病人(n=45)所做的隨機分配雙盲試驗(C0168Y06)中進行檢視。接受單劑 5 mg/kg infliximab 的病人相較於接受安慰劑治療的病人，於輸注試驗藥物後 3 個月內切除結腸的案例明顯較少(分別為 29.2%與 66.7%，p = 0.017)。

在 ACT 1 與 ACT 2 試驗中，infliximab 改善了生活品質，因為疾病特定指標 IBDQ 與一般的 36 項簡式問卷 SF-36 均出現具有統計意義的改善情形。

成人僵直性脊椎炎

原開發廠曾在罹患活動性僵直性脊椎炎(Bath 僵直性脊椎炎疾病活動度指數[BASDAI]1-10 分中得分 ≥ 4 且脊椎疼痛度 ≥ 4)病人所執行的多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中評估過 infliximab 的療效與安全性。

在臨床試驗 ASSERT 中，279 位病人隨機分配於第 0、2 與 6 週以及之後每隔 6 週接受安慰劑(第 1 組，n = 78)或 5 mg/kg infliximab(第 2 組，n = 201)治療，至第 24 週為止。之後，所有受試者繼續接受每隔 6 週的 infliximab 治療，至第 96 週為止。第 1 組的 infliximab 劑量為 5 mg/kg。第 2 組從第 36 週的輸注開始，連續 2 次回診的 BASDAI 均 ≥ 3 的病人之後每隔 6 週接受 7.5 mg/kg infliximab 治療一次，至第 96 週為止。

在 ASSERT 試驗中，最早於第 2 週即觀察到徵兆與症狀方面的改善。第 24 週時，安慰劑組達 ASAS 20 的反應者人數為 15/78 (19%)，5 mg/kg infliximab 組則為 123/201 (61%) (p < 0.001)。第 2 組有 95 位受試者繼續接受每隔 6 週 1 次的 5 mg/kg 治療。第 102 週時有 80 位受試者仍在接受 infliximab 治療。其中，71 位 (89%)為達 ASAS 20 反應者。

上述試驗中，BASFI 與 SF-36 的體能部分得分測得的體能與生活品質都明顯改善。

兒童族群

兒童克隆氏症(6 至 17 歲)

在 REACH 試驗中，罹患中度至重度活動性克隆氏症(兒童 CDAI 中位數為 40)且對傳統療法反應不佳的 112 位病人(6 至 17 歲，年齡中位數為 13.0 歲)於第 0、2 與 6 週接受 5 mg/kg infliximab 的治療。所有病人都必須接受穩定劑量的 6-MP、AZA 或 MTX 治療(其中 35%在基期也接受皮質類固醇的治療)。於第 10 週經主持人判定有出現臨床反應的病人隨機分配每隔 8 週或每隔 12 週接受 5 mg/kg infliximab 的維持治療。若在維持治療期間喪失反應，則允許轉用較高劑量(10 mg/kg)及/或改採較短的給藥間隔(每隔 8 週)。有 32 位可評估的兒童病人轉用其他療程(每隔 8 週的組別有 9 位受試者，每隔 12 週維持治療組有 23 位受試者)。改成其他療程後，有 24 位病人(75.0%)重拾臨床反應。

第 10 週時有出現臨床反應的受試者比例為 88.4% (99/112)。第 10 週時有達到臨床緩解的受試者比例為 58.9% (66/112)。

第 30 週時，每隔 8 週(59.6%，31/52)比每隔 12 週維持治療組(35.3%，18/51； $p = 0.013$)有更高比例的受試者達臨床緩解。第 54 週時，每隔 8 週與每隔 12 週維持治療組的數據分別為 55.8% (29/52)與 23.5% (12/51) ($p < 0.001$)。

有關瘻管的資料來自 PCDAI 得分。每 8 週與每 12 週維持治療組在基期有瘻管的一共 22 位受試者中，分別有 63.6% (14/22)、59.1% (13/22)與 68.2% (15/22)到了第 10、30 與 54 週達到完整的瘻管反應。

此外，相較於基期也有觀察到生活品質與身高以及皮質類固醇的使用方面出現具統計與臨床意義的改善。

兒童潰瘍性結腸炎(6 至 17 歲)

曾在一項多中心、隨機分配、開放標記、平行分組的臨床試驗(C0168T72)中針對 60 位年齡 6 至 17 歲(中位數:14.5 歲)、罹患對於傳統療法反應不佳的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎(Mayo 得分 6 至 12；內視鏡檢查次得分 ≥ 2)兒童病人評估過 infliximab 的安全性與療效。基期時，有 53%的病人接受免疫調節劑(6-MP、AZA 及/或 MTX)的治療，62%的病人接受皮質類固醇的治療。於第 0 週後可停用免疫調節劑與皮質類固醇。

所有病人在第 0、2 與 6 週時均接受 5 mg/kg infliximab 導入療程的治療。於第 8 週時對 infliximab 沒有反應的病人($n = 15$)不再接受治療，僅回診接受安全性追蹤。第 8 週時，有 45 位病人隨機分配每隔 8 週或每隔 12 週接受 1 次 5 mg/kg infliximab 維持治療。

第 8 週時有出現臨床反應的病人比例為 73.3% (44/60)。基期有使用與未使用免疫調節劑的病人在第 8 週時的臨床反應彼此類似。以兒童潰瘍性結腸炎活動度指數(PUCAI)得分測得的結果顯示，有 33.3% (17/51)的病人於第 8 週達臨床緩解。

第 54 週時，每隔 8 週維持治療組 PUCAI 得分測得的病人比例為 38% (8/21)而每隔 12 週維持治療組為 18% (4/22)。針對基期接受皮質類固醇治療的病人，每隔 8 週與每隔 12 週維持治療組於第 54 週在沒有使用皮質類固醇下達臨床緩解的病人比例分別為 38.5% (5/13)與 0% (0/13)。

這項試驗中，12 至 17 歲年齡群的病人比 6 至 11 歲年齡群多(45/60 相較於 15/60)。儘管各亞群的病人人數太少，無法針對年齡的影響下明確的結論，但是年紀較輕的組別內的確有較多病人因為療效不佳而調升劑量或停止治療。

其他兒童適應症

歐洲藥物管理局已經不再要求提供針對所有類風濕性關節炎、幼年特發性關節炎、乾癬性關節炎、僵直性關節炎、乾癬與克隆氏症兒童亞群執行的含 infliximab 成份對照藥物試驗結果(有關兒童用途相關資訊請見第 4.2 節)。

5.2 藥物動力學特性

靜脈輸注單一劑量 1、3、5、10 或 20 mg/kg infliximab 讓劑量出現與最大血清濃度(C_{max})及濃度時間曲線下方面積(AUC)成比例的增加。穩態的分佈體積(Vd 中位數為 3.0 至 4.1 公升)與投予的劑量無關，表示 infliximab 主要分佈於血管內。並未觀察到藥動性與時間的相關性。尚未建立 infliximab 清除路徑的特徵。並未在尿液中偵測到 infliximab 原形。並未在類風濕性關節炎病人身上觀察到闕清率或分佈體積方面與年齡或體重相關的重大差異。尚未針對年長病人研究過 infliximab 的藥動學。尚未研究過罹患肝臟或腎臟疾病的病人。

於 3、5 或 10 mg/kg 的單一劑量時， C_{max} 的中位數分別為 77、118 與 277 micrograms/mL。這些劑量的最終半衰期中位數為 8 至 9.5 天。大部分病人在針對克隆氏症輸注單一劑量 5 mg/kg 後至少 8 週以及接受每隔 8 週一次 3 mg/kg 的治療後可在其血清中偵測到 infliximab 的存在。

接受第 2 劑後，重複投予 infliximab (針對形成瘻管的克隆氏症於第 0、2 與 6 週輸注 5 mg/kg、導致血清中累積了微量的 infliximab。並未觀察到進一步臨床相關的累積情形。大部分形成瘻管的克隆氏症病人，可在給藥後的 12 週(範圍：4 至 28 週)內於血清中偵測到 infliximab 的存在。

兒童族群

針對來自年齡介於 2 個月至 17 歲的潰瘍性結腸炎(N = 60)、克隆氏症(N = 112)、幼年類風濕性關節炎(N = 117)與川崎病(N = 16)病人的資料所做的族群藥動性分析顯示 infliximab 暴露量與體重呈非線性關係。每隔 8 週投予 1 次 5 mg/kg infliximab 後，6 至 17 歲兒童病人的預估穩態 infliximab 暴露量(穩態濃度時間曲線下方面積， AUC_{ss})中位數大約比成人低 20%。預估 2 至 6 歲(不含)兒童病人的 AUC_{ss} 中位數大約比成人低 40%，但是相關病人人數有限。

5.3 臨床前安全性資料

Infliximab 不會與來自人類及黑猩猩之外的 TNF_{α} 產生交互作用。因此，infliximab 傳統的臨床前安全性資料有限。在一項針對小鼠使用會選擇性抑制小鼠 TNF_{α} 功能作用類似抗體的發育毒性試驗中，並未發現母體毒性、胚胎毒性或致畸胎性。在一項針對生育力及一般生殖功能所做的試驗中，投予相同的類似抗體後，受孕的小鼠數量減少。未知此發現是否與藥物對於雄鼠及/或雌鼠產生的作用有關。在小鼠執行為期 6 個月的重複劑量毒性試驗中，使用相同類似抗體對抗小鼠 TNF_{α} 觀察到部分接受治療的雄鼠晶狀體囊出現結晶物沈澱，尚未針對病人執行特定的眼科檢查，去探討這個發現與人類的相關性。

尚未執行過長期試驗去評估 infliximab 的致癌可能性。針對 TNF_{α} 缺陷的小鼠所做之試驗證明腫瘤並未於使用已知會導致腫瘤出現及/或促成腫瘤形成的物質後增加。

6. 藥理特性

6.1 賦型劑

蔗糖

聚山梨醇脂 80 磷酸二氫鈉一水合物

二水磷酸二鈉

6.2 不相容性

在缺乏相容性試驗下，本藥品不得與其他藥品混用。

6.3 有效期限

48 個月

經證明，配製過的溶液在 25°C 下，其使用時的化學與物理穩定性能維持 24 小時。從微生物學的觀點來看，本產品應儘快用完，在配製與稀釋後 3 小時內用完。若沒有立即使用，使用者有責任注意配製後溶液於使用前的存放時間與條件，在 2 至 8°C 的環境下存放的時間不應超過 24 小時。

6.4 儲存特殊注意事項

存放於冰箱(2°C - 8°C)。

有關本藥品配製後的儲存條件，請見第 6.3 節。

6.5 容器種類與內容物

第 1 類含有(丁基)橡膠塞、鋁製封蓋與旋開鈕的玻璃小瓶。

每包 1 瓶。

6.6 丟棄與其他處理時特殊注意事項

1. 必須計算 Remsima 瓶的劑量與數量。每個 Remsima 小瓶含 100 mg 的 infliximab。必須計算所需的配製後 Remsima 溶液總容量。
2. 在無菌條件下，每瓶 Remsima 應可使用含有 21 尺規(0.8 mm)或更小針頭的注射筒以 10 mL 的注射用水進行配製。必須取下小瓶的旋開蓋，以 70%的酒精棉擦拭。注射筒的針頭應要能夠自橡膠塞的中心插入瓶內而注射用水應流向小瓶的玻璃瓶壁。若小瓶並未處於真空狀態，請勿使用。應旋轉小瓶，讓其內溶液產生小漩渦，這樣粉劑才會溶解。必須避免時間過長或動作過大的攪動。不得搖晃小瓶。配置後的溶液可能形成氣泡。應讓配置後的溶液靜置 5 分鐘。(溶液應呈無色至淡黃色與乳白色。因為 infliximab 是一種蛋白質，溶液可能會產生一些細微半透明的顆粒。不得使用存在不透明、顏色異常的顆粒或其他外來顆粒的溶液。)
3. 規定的配製後 Remsima 溶液容量應以 9 mg/mL (0.9%) 輸注用氯化鈉溶液稀釋至 250 mL。可從 250-mL 玻璃瓶或容量與配製後 Remsima 相同的輸注袋抽取 9 mg/mL (0.9%) 輸注用氯化鈉溶液，不可使用其他稀釋液。所需之 Remsima 溶液容量應慢慢地加至 250-mL 輸注瓶或輸注袋，然後輕輕將之混合。
4. 應在不少於建議的輸注時間內將輸注溶液投予完畢(見第 4.2 節)。輸注套組管路內之濾膜應為無菌、無熱原且對於蛋白質之吸附性低(孔徑小於 1.2 μ m)。(因為沒有使用防腐劑，所以建議在配製與稀釋後儘快使用輸注溶液並於 3 小時內使用。配製與稀釋的過程是在無菌的條件下完成時，只要存放溫度在 2°C 至 8°C 間，則 Remsima 輸注溶液在 24 小時內用完即可。輸注溶液剩下的部分不應繼續存放及使用。)
5. 應於給藥前目視檢查 Remsima 是否出現顆粒物質或顏色異常。若看到不透明的顆粒、顏色異常或外來顆粒，即不應使用。
6. 應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

主成分製造廠廠名及廠址：

CELLTRION Inc. : 23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republic of Korea

藥品製造廠廠名及廠址：

CELLTRION Inc. : 20, Academy-ro 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republic of Korea

藥商：台灣賽特瑞恩有限公司

藥商地址：臺北市中正區襄陽路 23 號 7 樓