和 adalimumab 可於 ADALLOCE 治療期間繼續使用。

有發現任何感染時的處方資訊可能可以超出 ADALLOCE 的劑量標示至每週 40 mg間隔區。

有些於第 4 週仍未有反應的病人，可能因沒有臨床治療益處而需要停止治療。

在有活性急性期的病人，可能因沒有臨床治療益處而需要停止治療。

敷料

成年患者與病人的 ADALLOCE 建議劑量為初期劑量 80 mg，接著初期劑量 1 週後開始每隔一週注射 40 mg。

溫度性過敏

中度至重度表現性過敏性病人在使用 ADALLOCE 期間必須建議劑量為第 3 週注射 40 mg 劑量可以一天分成四次注射或每天注射兩次連續兩天，並在第 2 週注射 80 mg，該療法療程，建議劑量每隔一週減少至 40 mg 劑量。

過敏性

在有活性急性期的病人可能可以超出建議的 ADALLOCE 的劑量標示至每週 40 mg 間隔區。

用有的劑量標示，通常在治療 2 週內會達到臨床反應。Adalimumab 應僅用於對治療反應的病人持續使用。

關鍵資料與結果

在一項隨機雙盲研究中，ADALLOCE 治療期間，在第 2 週注射 80 mg 劑量，接著每隔一週注射 40 mg 劑量，相較於第 2 週注射 40 mg 劑量，在第 4 週時，ADALLOCE 的安全性與安全性概況一致。

過敏性

一個隨機、雙盲、安慰劑對照的原型臨床試驗，共有 226 位中度至重度表現性過敏性的成年病人以 adalimumab 治療，評估接受單次雙倍劑量和清行性療程後接受每週的劑量反應，對於接受雙倍劑量的病人，在第 2 週時，與安慰劑相比，顯著更多的病人達成臨床反應（分別為 80% 對 29%，p<0.05）。安慰劑的安慰劑效應，在第 2 週時，與 adalimumab 的 40 mg 劑量相比，顯著更多的病人達成臨床反應（分別為 80% 對 29%，p<0.05）。

接受 adalimumab 治療之中度至重度表現性過敏性病人的安全性概況，與已知的 adalimumab 的安全性概況一致。

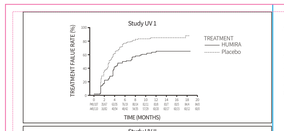
過敏性

一個隨機、雙盲、安慰劑對照的原型臨床試驗，共有 226 位中度至重度表現性過敏性的成年病人以 adalimumab 治療，評估接受單次雙倍劑量和清行性療程後接受每週的劑量反應，對於接受雙倍劑量的病人，在第 2 週時，與安慰劑相比，顯著更多的病人達成臨床反應（分別為 80% 對 29%，p<0.05）。安慰劑的安慰劑效應，在第 2 週時，與 adalimumab 的 40 mg 劑量相比，顯著更多的病人達成臨床反應（分別為 80% 對 29%，p<0.05）。

接受 adalimumab 治療之中度至重度表現性過敏性病人的安全性概況，與已知的 adalimumab 的安全性概況一致。

過敏性

在



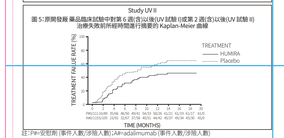


圖 5:原開發報藥品臨床試驗中對照 6 週(含)以後(UV 試驗 I)或第 2 週(含)以後(UV 試驗 II)治療失敗前所經時間進行摘要的 Kaplan-Meier 曲線

注:Pre-安慰劑(事件人數/涉險人數);AA=adalimumab (事件人數/涉險人數)

在 UV 試驗 I 中,對於治療失敗的複雜組成項目,較寬鬆對 adalimumab 有優於安慰劑組的納計上顯著差異。在 UV 試驗 II 中,雖然只觀察到視力項目有統計上顯著差異,但其它組成項目在數量上也支持 adalimumab 之療效。

主活動度

UV 試驗 I 中 UV 試驗 II 這兩個臨床試驗的病人報告結果,有關視力相關的機能測試 (IJ NEI VFQ-25 測量),可觀察到支持 adalimumab 的數值。在 UV 試驗 I 中的一般狀況,精神,功能,心理健康與總分,以及 UV 試驗 II 中的一般視力與心理健康,皆有統計上顯著的平均差異。未觀察到支持 adalimumab 有利於視覺相關改進的數據。在 UV 試驗 I 中的危險及 UV 試驗 II 中的危險,證據很力與反駁。

小兒臨床實驗

幼年型自發性多關節炎

adalimumab 的安全性及有效性在兩個以活動性幼年型自發性多關節炎病人為對象的試驗中(JIA)取得評估。

JIA I 試驗

Adalimumab 的安全性及有效性於一共 171 位(年齡 4 至 17 歲)幼年型自發性多關節炎 (JIA)病人為對象之多中心、隨機、雙盲、平行試驗中被評估。在試驗期間,病人依照 MTX 治療或非 MTX 治療分類,所有病人必須有顯現活動性中度或重度疾病徵象不論先前 NSAIDs,必須用,皮質類固醇或 DMARDs 的治療,所治療前曾經接受過生物性 DMARDs 治療的病人則不納入此試驗。

試驗有四個階段:開放標籤篩選階段(第 -1 至 1週),雙盲隨機停藥階段(第 1週 至 26週),開放標籤延伸期(第 26週 至 52週)和追�i期(第 52週 至 70週)。在此試驗的前三個階段,病人每隔一週皮下給與 adalimumab 24 mg/m 最高不超過 40 mg,在 OLE-ED 階段,體重<30kg 病人每隔一週皮下投與 adalimumab 20 mg,體重≥ 30kg 病人每隔一週皮下投與 adalimumab 40 mg。病人持續使用穩定劑量的非類固醇抗炎藥物 (NSAIDs) 及/或 prednisone (≤0.2 mg/kg/day 最最大劑量 10 mg/day)。

OL-U 階段未開始到小於 ACR 30 反應之病人將隨機分配至雙盲試驗期 (DB) 每隔一週接受 adalimumab 或安慰劑。持續 52 週或非常疾病復發為止。疾病復發之定義為與基準點比,Pediatric ACR 核心標準的三個中至少三項有 30% 以上的惡化,至少有一個發病關係,及六項中沒有超過一項有>30% 的改善。32 週後或於 DB 期疾病復發後,病人將被納入開放標籤延伸試驗。在轉換到治療標準的認定無論治療 (OLE-ED 期)。

JIA I 試驗臨床反應

在 16 歲 (OL) 期末期,94% MTX 治療的病人及 74% 非 MTX 治療的病人達到小兒 ACR 30 反應。在 DB 期,明顯觀察到與安慰劑相較,較少受到 adalimumab 病人疾病復發,不論無 MTX (43% vs. 71%) 及有 MTX (37% vs. 60%)。在每個予安慰劑病人之相較下,較多受予 adalimumab 的病人於第 46 週時達到 ACR30/50/70 反應。在整個研究中受予 adalimumab 的病人,小兒 ACR 反應於 OLE 期持續至最末。

JIA II 試驗

Adalimumab 於一以 32 位(年齡 2 至 4 歲,或 4 歲(含)以上且體重<15 公斤)的中度至重度活動性幼年型自發性多關節炎 (JIA) 兒童為對象之開放標籤,多中心試驗中被評估。大部分的病人 (97%) 每隔一周接受皮下注射單一劑量 adalimumab 24 mg/m² 最最大劑量 20 mg 至少連 24 週,最長達 120 週。試驗期間大部分病人合併使用 MTX。且較少使用皮質類固醇或非類固醇抗炎藥物 (NSAIDs)。這個研究的主要目的是評估安全性。

小兒臨床試驗

一隨機、雙盲的公開兩階段 adalimumab 劑量的臨床試驗 (PCDA I 試驗) 針對 192 位年齡 6 至17 歲中等重度小兒克隆氏症病人 (小兒克隆氏症活動性指標 PCDAI > 30) 為對象進行。納入的病人在過去兩年須符合質類固醇或免疫調節劑 (例: azathioprine, 6-mercaptopurine或 methotrexate) 反應不佳,曾經接受過 TNF 阻斷劑之病人須先前曾對 TNF 阻斷劑失去反應,或對 TNF 阻斷劑耐受性不佳,則可納入。

所有病人接受收體重 (體重≥ 40 kg 和< 40 kg) 決定劑量之開放標籤誘導治療。體重 ≥ 40 kg 表現受 100 mg (於第0週) 及 40 mg (於第 2 週),體重< 40 kg 表現受 80 mg (於第 0 週) 及 40 mg (於第 2 週)。在第 4 週時,在各個體重 (≥ 40 kg 和< 40 kg) 的病人隨機以 1:1 比例分配至接受高劑量維持劑量 (高劑量組和高劑量。高劑量組為≥ 40 kg 病人隔週投與 40 mg 和對< 40 kg 病人隔週投與 20 mg。低劑量組為≥ 40 kg 病人隔週投與 20 mg 和對< 40 kg 病人隔週投與 10 mg。在整個研究期間 內許可同伴用標定劑量的皮質類固醇 (prednisolone 每日≤ 40 mg 或等同) 和免疫調節劑 (azathioprine, 6-mercaptopurine 或 methotrexate)。

在第 12 週,疾病復發的病人 (依據改進的 PCDAI 增加≥15 或 PCDAI 值> 30)。或沒有反應的病人 (在兩次間隔至少兩週的回診未達到 PCDAI 值目標準點降低≥15) 則允許提高劑量:從盲性隔週投與改成盲性每週投與;提高劑量的病人被視為治療失敗。

在基準值,38% 病人有投與皮質類固醇,62% 有投與免疫調節劑,44% 病人曾對 TNF 阻斷劑失去反應,或對 TNF 阻斷劑耐受性不佳,基準值的 PCDAI 平均數是 46。

在所有 192 位病人中,188 位完成了 4 週誘導期,152 位病人完成了 26 週的治療,124 位病人完成了 52 週的治療。51% (48 / 95) 在低維持劑量組的病人提高劑量,36% (35 / 93) 在高維持劑量組的病人提高劑量。在第四週,29% (52 / 180) 的病人有臨床緩解 (定義為PCDAI<10)。接到臨床緩解 (定義為 PCDAI<10) 和臨床反應 (定義為 PCDAI 從基準點降低至少 15 分) 的比例在第 26 週和第 52 週時這。

在第 26 週及第 52 週,達到臨床緩解和臨床反應的病人比例在高劑量組比低劑量組高 (表二十三)。建議的維持劑量是對≥40 kg 病人隔週投與 20 mg 和對≥40 kg 病人隔週投與 40 mg。

表二十三: 原開發報藥品 PCDA I 臨床試驗中臨床緩解和臨床反應

	低維持劑量組[1] (每隔一週 20 或 10 mg) N=95	高維持劑量組[2] (每隔一週 40 或 20 mg) N=93
第 26 週		
臨床緩解[3]	28%	39%
臨床反應[4]	48%	59%
第 52 週		
臨床緩解[3]	23%	33%
臨床反應[4]	28%	42%

[1] 低維持劑量是對 ≥ 40 kg 病人隔週投與 20 mg 和對<40 kg 病人隔週投與 10 mg
[2] 高維持劑量是對 ≥ 40 kg 病人隔週投與 40 mg 和對<40 kg 病人隔週投與 20 mg
[3] 臨床緩解定義為 PCDAI≤15
[4] 臨床反應定義為 PCDAI 從基準點降低至少 15 分

對 adalimumab 有臨床反應的小兒 CD 試驗的病人可選擇繼續停用一項開放性長期延伸試驗。在 PCDI) adalimumab 學治療,有 74% (77/50) 的病人維持臨床緩解。有 92% (46/50) 的病人在 PCDAI 達成臨床緩解反應。

小兒葡萄膜炎

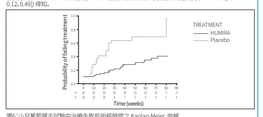
一隨機雙盲、雙盲、具對照組試驗,評估 adalimumab 的安全性和有效性。共收納 90 位患有幼年型自發性關節炎 (JIA) 相關的前部葡萄膜炎,並接受至少 12 週 methotrexate 治療穩定的兒童,2 歲 (≥ 歲) 至 18 歲 (小於病人。病人隨機一週接受皮下注射 adalimumab 20 mg (若< 30 公斤) 或 adalimumab 40 mg (若 ≥ 30 公斤) 。各自停用基準系劑量的 methotrexate。

試驗主要療效指標為"治療失敗前所經時間 (time to treatment failure)。判定治療失敗的標準為至少一個眼部發炎持續太久者,或至少有兩次間隔發生眼部炎發生,或眼部炎發生至少。或使用未經許可的使用藥物及緊急停止治療時間多於 4 週。

臨床療效反應

與安慰劑相較,adalimumab 顯著延緩治療失敗前所經時間之 Kaplan-Meier 曲線 (中位數 p<0.0001)。

一般安慰劑治療受試者,其治療失敗前所經時間的中位數為 24.1 週,而所接受 adalimumab 治療的受試者中,沒有一半的受試者治療失敗,因此無法估計其治療失敗前所經時間中位數。相較於安慰劑,adalimumab 顯著減少 79% 治療失敗的風險,可由估計的危險比 (HR = 0.25;95% CI: 0.12,0.49) 得知。



圖二:小兒葡萄膜炎試驗中治療失敗前所經時間之 Kaplan-Meier 曲線

免疫性

抗 adalimumab 抗體的形成與 adalimumab 廓清率的提高及有效性降低有關。抗 adalimumab 抗體的出現與不良反應無明顯關係。

成人

原開發報藥品 IA 試驗 I.II 和 III 的病人在第 6 至第 12 個月期間,會有數個不同的時間點檢測 adalimumab 抗體。在原開發報藥品 臨床試驗中,相較於 2/370 位 (0.5%) 安慰劑組的病人,共 adalimumab 抗體已於 58/1053(5.5%) adalimumab 治療組病人中被檢出。Adalimumab 與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率為0.9%。相較之下,未與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率為 12.4%。

乾癬性關節炎的病人中, adalimumab 抗體已於 38/376 位 (10%) adalimumab 治療組病人中被檢出。Adalimumab 與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率為 7% (14/198 位病人)。相較之下,未與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率為 13.5% (24/178 位病人)。

僵直性脊椎炎的病人中, 抗體已於 17/204(8.3%) adalimumab 治療組病人中被檢出。相較於 adalimumab 與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率為 1/19 (5.3%)。未與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率為 16/185 (8.6%)。

克隆氏症的病人中, adalimumab 抗體已於 7/269 位 (2.6%) adalimumab 治療組病人中被檢出。

在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎病人中, 有接受 adalimumab 治療的病人,抗體發生率是 5% (7/132 位病人)。相較於安慰劑,在 adalimumab 抗體已有在血清 adalimumab 濃度 <2 mcg/ml 時才可被偵測到。在所有在血清 adalimumab 濃度 <2 mcg/ml 的病人中 (大約占所有被研究的病人的25%), 抗體發生率是 20.7%。

在日本的關節異西氏症病人 抗 adalimumab 抗體已於 1/20 位 (5%) adalimumab 治療病人中被檢出。

乾癬的病人中, 抗 adalimumab 抗體已於 77/920 位 (8.4%) adalimumab 單一劑療治療組病人中被檢出。

在參與停止治療與再度治療的 adalimumab 長期單一治療乾癬病人中發現,於再度治療後產生 adalimumab 抗體的比例為 2.3%, 與停止治療的比例相當 (1.9%)。

在使用 adalimumab 治療中到重度的化膿性汗腺炎病人中, 有 10.1% (10/99) 的病人確認有抗 adalimumab 的抗體。

在非感染性葡萄膜炎病人中, adalimumab 治療組病人中有 4.8% (12/249) 的病人產生抗 adalimumab 的抗體。

小兒

在年齡 4 至 17 歲患有型自發性多關節炎的病人中, 於 16% adalimumab 治療組病人被檢出抗 adalimumab 抗體。單獨使用 adalimumab 治療的病人,抗體發生率為 26%。相較之下, adalimumab 與 MTX 合併治療的病人,抗體發生率則為 6%。

年齡 2 至 4 歲, 或 4 歲 (含) 以上且體重<15 公斤的幼年型自發性多關節炎的病人中, 於7% (1/15) 病人檢出抗 adalimumab 抗體。且在一檢出抗 adalimumab 抗體的病人為接受合併 methotrexate 治療的病人。

在小兒克隆氏症病人中, 於 3% 接受 adalimumab 治療病人被檢出抗 adalimumab 抗體。然而,由於分析樣條件之限制, 抗 adalimumab 抗體沒有在血清 adalimumab 濃度 <2 mcg/ml 時才可被偵測到。在所有血清 adalimumab 濃度 <2 mcg/ml 的病人中 (大約占所有被研究的病人的 32%), 抗體發生率是 10%。

因為這種免疫性的分析具有產品特異性,故不適合與其他產品比較抗體產生的比例。

儲存

儲存於 2 °C 至 8° C (於冷藏室中) 並儲存注射器,筆於外盒包裝中。不可冷凍保存。
超過有效期限後請勿使用。

ADALLOCE 可以單純儲存在最高 25°C 之室溫中單次儲存達 28 天。且須避光儲存。ADALLOCE 若於室溫儲存的 28 天內未使用即應丟棄。

包裝

ADALLOCE 注射液供應劑型如下:可供注射給藥的無菌溶液,並採用以下包裝配置;並非所有製劑在每一個國家中均已獲得核准:
ADALLOCE 40 mg/0.8 ml, 無菌注射液, 以單次使用的預充填式筆型注射器盛裝:
- 藥盒內含 1 個塑膠包裝盒,內有 1 支預充填式注射器。
- 藥盒內含 2 個塑膠包裝盒,其中各有 1 支預充填式注射器。
- 藥盒內含 6 個塑膠包裝盒,其中各有 1 支預充填式注射器。

ADALLOCE 40 mg/0.8 ml, 無菌注射液, 以單次使用的預充填式注射器盛裝:
- 藥盒內含 1 個塑膠包裝盒,其中有 1 支預充填式筆型注射器。
- 藥盒內含 2 個塑膠包裝盒,其中各有 1 支預充填式筆型注射器。
- 藥盒內含 6 個塑膠包裝盒,其中各有 1 支預充填式筆型注射器。

並非所有大小的尺寸均有上市。

主要製造商及廠址:Catalent Belgium SA (Font Saint Landry 10 Bruxelles, 1120, Belgium)
二級包裝廠及廠址(1): Farmaceutici Formenti S.p.A. (Via Di Vittorio, 2-21040 Origgio (VA), Italy)
二級包裝廠及廠址(2): Enestia Belgium NV. (Klöcknerstraat 1, Hamont-Achel, 3930, Belgium)
廠商:台灣三星國際醫藥有限公司
地址:110 台北市信義區忠孝東路 4 段 560 號 13 樓 (1305 室)

BACK PAGE

SAMSUNG BIOEPIS	Drawing Number: 000188358-01
	Version: 01
	Item Description: SB5 / Leaflet / AU_Big (880 x 600)
	Colors: Cut Line, Text Limit, Fold Line, Code Area