

安潰悠凍晶注射劑 300 毫克

Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion

初版：2016.11

衛部菌疫輸字第 001034 號
本藥限由醫師使用

1 適應症及用法

1.1 成人潰瘍性結腸炎

安潰悠(vedolizumab)核准用於：

- 誘發並維持臨床治療反應
- 誘發並維持臨床緩解
- 改善黏膜的內視鏡檢查外觀
- 達成停用皮質類固醇之緩解

適用對象為中度至重度活性潰瘍性結腸炎成年患者，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。

1.2 成人克隆氏症

安潰悠(vedolizumab) 核准用於：

- 達成臨床治療反應
- 達成臨床緩解
- 達成停用皮質類固醇之緩解

適用對象為中度至重度活性克隆氏症成年患者，對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。

2 用法用量

2.1 重要用藥說明

以靜脈輸注 30 分鐘方式，給予安潰悠。請勿以靜脈注射或推注方式給藥。安潰悠凍晶粉末在使用前，必須使用注射用無菌水配製，並以 250 毫升的無菌 0.9%氯化鈉注射液稀釋[*參見用法用量(2.4)*]。輸注完成後，使用 30 毫升的無菌 0.9%氯化鈉注射液沖洗。

安潰悠應由醫護專業人員給藥，並準備好控制可能發生之過敏反應，包括急性過敏(anaphylaxis)。應提供可立即使用之適當監測和醫療支持措施。輸注期間到輸注完成之前，應持續觀察患者。

2.2 施用安潰悠前

開始安潰悠治療之前，所有患者均應依據最新疫苗接種準則，完成所有疫苗接種。

2.3 用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年患者的劑量

安潰悠用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年患者的建議劑量為 300 毫克，使用方式為第 0 週、第 2 週和第 6 週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔 8 週給藥一次。

第 14 週未出現治療效益證據的患者應停止治療。

2.4 配製和稀釋說明

配製說明

安潰悠應在室溫下配製。安潰悠應由受過訓練的醫護專業人員，使用無菌技術，遵循下列程序配製及準備：

- 掀開並取下單劑藥瓶的蓋子，使用酒精棉片探拭。使用 21 至 25 gauge 規格針頭，以 4.8 毫升注射用無菌水配製安潰悠藥瓶中的凍晶粉末。
- 將注射器針頭插入藥瓶橡膠塞中央，並導引注射用無菌水沿藥瓶玻璃壁流下，以免產生大量泡沫。
- 輕輕晃動藥瓶至少 15 秒，以溶解凍晶粉末。**切勿用力搖晃或倒轉。**
- 將溶液在室溫下靜置最多 20 分鐘，以便配製並等所有泡沫消失，這段時間可以輕輕晃動藥瓶，檢視溶解情況。如果 20 分鐘後未完全溶解，可繼續放置 10 分鐘使其溶解。如果藥物未在 30 分鐘內溶解，請勿使用此瓶藥。
- 施用前，檢視配製好的安潰悠溶液是否出現顆粒和變色。溶液應為清澈或半透明，無色至淺棕黃色，且不含任何可見顆粒。若配製溶液顏色異常或包含顆粒，請勿使用。
- 輕輕倒轉藥瓶三次，再從藥瓶抽取配製好的安潰悠溶液。
- 使用 21 至 25 gauge 規格針頭，抽取 5 毫升(300 毫克)配製好的安潰悠溶液。藥瓶內剩餘的配製溶液請丟棄。

稀釋說明

將 5 毫升(300 毫克)配製完成的安潰悠溶液，加入 250 毫升的無菌 0.9%氯化鈉溶液，並輕輕晃動輸注袋。請勿將其他藥品加入準備好的輸注溶液或靜脈輸注管線組。輸注溶液配製完成並稀釋後，請盡快使用。

儲存

如果需要，輸注溶液可在 2° 至 8°C(36° 至 46°F)下存放最長 4 小時。不可冷凍。**未使用的輸注溶液請丟棄。**

3 劑型與劑量

安潰悠注射劑：單劑 20 毫升配製藥瓶內，含 300 毫克的 vedolizumab 凍晶塊。

4 禁忌症

安潰悠禁用於已知對安潰悠或其賦形劑有嚴重或重度過敏反應的患者（例如呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和心跳速率加快）[*參見警語及注意事項(5.1)和不良反應(6.1)*]。

5 警語及注意事項

5.1 輸注相關反應和過敏反應

在潰瘍性結腸炎(UC)試驗 I 和 II，及克隆氏症(CD)試驗 I 和 III 中，曾發生過敏反應，包括一例急性過敏(1434 名患者中的 1 名(0.07%)) [*參見不良反應(6.1)*]。也曾發生呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和血壓升高及心跳速率加快等過敏反應。試驗主持人評估絕大多數反應的嚴重度為輕度至中度。其他生物製劑的使用經驗顯示，安潰悠的過敏反應和急性過敏發病時間可能因人而異，可能在輸注期間或輸注後立即發生，或在輸注後數小時內發生。

如果發生急性過敏或其他嚴重過敏反應，應立即停用安潰悠並開始適當治療（如，給予腎上腺素及抗組織胺）。

5.2 感染

接受安潰悠治療的患者，發生感染的風險會增加[*參見不良反應(6.1)*]。臨床試驗中，安潰悠發生率高於安慰劑之最常見感染，發生在上呼吸道和鼻腔黏膜（如，鼻咽炎、上呼吸道感染）。接受安潰悠治療患者也曾發生過嚴重感染，包括肛門膿瘍、敗血症(部份曾致死)、結核病、沙門氏菌敗血症、李斯特菌腦膜炎、梨形鞭毛蟲症和巨細胞病毒性結腸炎。

感染受控制前，不建議將安潰悠用於患有持續重度感染的患者。使用安潰悠治療期間發生感染的患者，應考慮暫停治療。患者若有重度感染復發病史，應審慎考慮使用安潰悠。應考慮依據當地實務篩檢結核病(TB)。關於進行性多病灶腦白質病(PML)，請參見警語及注意事項(5.5)。

5.3 結核病(TB)(請參閱本藥品風險管理計畫)

病患接受治療前，應先接受活動性結核病或潛伏結核感染篩檢評估如結核菌素皮膚測試和/或胸部X光；活動性結核病患不可以本藥治療。若診斷為潛伏性結核感染者，應按照當地的建議採取適當的預防措施。應指導患者，如果發生建議的結核病感染的徵兆/症狀（例如，持續咳嗽，耗弱/消瘦，低度發燒），應及早就醫。應考慮無法檢出潛伏性結核病的可能性，尤其是對來自或前往結核病高流行率國家或與活動性肺結核患者密切接觸的病人。

5.4 病毒性 B 型肝炎激化(請參閱本藥品風險管理計畫)

病患接受治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估；活動性結核病，潛伏結核感染使用本藥品的注意事項，療程中持續監測結核病再復發，B型肝炎和C型肝炎帶原者使用本藥品的注意事項及用藥後監測。尚未有vedolizumab使用於病毒B型肝炎（HBV）病患的研究。沒有證據顯示，使用ENTYVIO會增加慢性病毒性B型肝炎（HBV）帶原者此病毒的激活性的風險。開始以ENTYVIO治療之前，應評估HBV感染復發的風險。病毒性B型肝炎帶原者需以ENTYVIO治療時，應於期間和治療後數月密切監測活動性HBV感染的徵兆和症狀。當病患出現HBV再激活，應停止ENTYVIO治療並開始有效的抗病毒治療和適當的支持療法。目前並沒有足夠的數據顯示HBV帶原者以抗病毒療法併用整合蛋白（integrin）拮抗劑（ENTYVIO）以為預防HBV復發治療的安全性和有效性。

5.5 進行性多病灶腦白質病

另一種整合蛋白（integrin）受體拮抗劑曾與進行性多病灶腦白質病(PML)伴隨發生，這是一種罕見且通常會致命的中樞神經系統(CNS)伺機性感染。PML 是由 John Cunningham(JC)病毒造成，通常只發生在免疫功能受損的患者身上。在安潰悠臨床試驗中，以頻繁規律篩檢主動監測患者是否發生 PML，並視需要評估任何新發生且原因不明的神經症狀。雖然在接觸試驗藥物至少 24 個月的患者之間，未發現任何 PML 案例，但無法排除 PML 風險。依據此項資料，並無法主張本藥比其他整合蛋白受體拮抗劑安全。使用安潰悠的患者，應監測是否有任何新發病或惡化之神經學表徵及症狀。PML 之典型表徵及症狀非常多樣化，會在幾天至幾週內惡化，並包括身體單側漸進性虛弱或四肢遲鈍、視力障礙及思考能力、記憶力和方向感改變，導致意識混亂和人格改變。這些缺損會惡化，通常會在數週或數個月內導致死亡或重度殘障。如果疑似發生 PML，應暫停給予安潰悠，並轉由神經科醫師診療；若證實發生 PML，則應永久停藥。

5.6 肝臟損傷

接受 安潰悠 的患者，曾發生轉胺酶及/或膽紅素升高。一般而言，若無證據顯示膽管阻塞，卻併發轉胺酶及膽紅素升高，通常視為重要預測因子，表示可能發生導致部份患者死亡或需要肝臟移植之重度肝臟損傷。發生黃疸或其他顯著肝臟損傷證據的患者，應停用 安潰悠 [參見不良反應 (6.1)]。

5.7 活毒和口服疫苗

開始安潰悠治療之前，所有患者均應依據最新疫苗接種準則，完成所有疫苗接種 [參見用法用量(2.2)]。接受安潰悠的患者，可接受非活毒疫苗(如，流感疫苗注射)，且若效益高於風險，可接種活毒疫苗。接受安潰悠的患者，並無因為活毒疫苗而發生次發性感染的資料[*參見不良反應(6.1)*]。

5.8 結腸細胞異生與結腸癌(Colon Dysplasia and Malignancies)

潰瘍性結腸炎病患具有較高發生結腸細胞異生（dysplasia）或結腸癌風險。建議具有較高發生結腸細胞異生（dysplasia）病患或具結腸癌風險的病患(如潰瘍性結腸炎或原 發性硬化性膽管炎(PSC))或具結腸細胞異生或結腸癌病史的所有潰瘍性結腸炎病患，於vedolizumab治療前與治療期間應視當地的建議定期篩檢是否發生結腸異生。現有數據未知以vedolizumab治療是否會增加發生結腸細胞異生或結腸癌的風險。於結腸細胞異生或結腸癌病患應評估個別病患的效益是否高於風險。

5.9 併用生物製劑

目前沒有同時使用Entyvio與其他生物製劑以治療潰瘍性結腸炎或克隆氏症的充分資料。

6 不良反應

下列主題在「警語及注意事項」一節內也有詳細討論：

- 輸注相關反應和過敏反應 [參見警語及注意事項(5.1)]
- 感染[參見警語及注意事項(5.2)]
- 進行性多病灶腦白質病[參見警語及注意事項(5.5)]
- 肝臟損傷[參見警語及注意事項(5.6)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的執行條件差異很大，因此無法直接比較 2 種不同藥物在臨床試驗裡的不良反應發生率，而臨床試驗

的結果也無法反映臨床實務所觀察到的不良反應發生率。

下述資料來自臨床試驗中 3,326 名患者和健康自願受試者使用安潰悠的情形，包括使用一年以上的 1,396 名受試者，以及使用兩年以上的 835 名受試者。

表 1 的安全性資料來自四項第三期對照試驗(UC 試驗 I 和 II，及 CD 試驗 I 和 III)，也包含患者接受開放標記安潰悠治療在第 0 週和第 2 週（進入 UC 試驗 II 及 CD 試驗 III 之前），以及第 6 週至第 52 週(在 UC 試驗 I 第 6 週及 CD 試驗 I 之無反應者)的資料[*參見臨床試驗(14.1 和 14.2)*]。

在這些試驗中，1,434 名患者接受安潰悠 300 毫克最長達 52 週，而 297 名患者接受安慰劑最長達 52 週。其中 769 名患者患有潰瘍性結腸炎，而 962 名患者患有克隆氏症。患者平均使用天數為 259 天(UC 試驗 I 和 II)及 247 天（CD 試驗 I 和 III）。

接受安潰悠治療的患者中，52%通報發生不良事件，接受安慰劑治療者為 45%（UC 試驗 I 和 II：安潰悠為 49%，安慰劑為 37%；CD 試驗 I 和 III：安潰悠為 55%，安慰劑為 47%）。接受安潰悠治療的患者中，7%通報發生嚴重不良事件，接受安慰劑治療者為 4%（UC 試驗 I 和 II：安潰悠為 8%，安慰劑為 7%；CD 試驗 I 和 III：安潰悠為 12%，安慰劑為 9%）。

最常見的不良反應(UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，合併的安潰悠治療組患者，≥3%通報發生，且較合併安慰劑組高≥1%) 為鼻咽炎、頭痛、關節痛、噁心、發熱、上呼吸道感染、倦怠、咳嗽、支氣管炎、流感、背痛、皮疹、搔癢、鼻竇炎、口咽疼痛和四肢疼痛(表 1)。

表 1 安潰悠治療患者中，≥3%發生，且較安慰劑高 ≥1% 的不良反應 (UC 試驗 I 和 II* 及 CD 試驗 I 和 III*)

不良反應	安潰悠 [†] (N=1434)	安慰劑 [‡] (N=297)
鼻咽炎	13%	7%
頭痛	12%	11%
關節痛	12%	10%
噁心	9%	8%
發熱	9%	7%
上呼吸道感染	7%	6%
倦怠	6%	3%
咳嗽	5%	3%
支氣管炎	4%	3%
流感	4%	2%
背痛	4%	3%
皮疹	3%	2%
搔癢	3%	1%
鼻竇炎	3%	1%
口咽疼痛	3%	1%
四肢疼痛	3%	1%

*也納入在第 0 週和第 2 週（進入 UC 試驗 II 及 CD 試驗 III 之前），以及第 6 週至第 52 週（在 UC 試驗 I 第 6 週及 CD 試驗 I 之無反應者），接受開放標記安潰悠治療患者的資料。

[†]接受安潰悠最長達 52 週的患者。

[‡]接受安慰劑最長達 52 週的患者。

UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，第 0 週和第 2 週接受安潰悠，之後在第 6 週隨機分配至安慰劑組治療直至第 52 週的患者(n=279)，以及為期 10 週之克隆氏症試驗 CD 試驗 II 的患者(n=416)，安全性資料類似表 1 所列。

輸注相關反應和過敏反應

在臨床試驗中，給予安潰悠後，曾發生嚴重輸注相關反應和過敏反應，包括急性過敏[*參見警語及注意事項(5.1)*]。在 UC 試驗 I 和 II 及克隆氏症試驗 I 和 III 中，一名克隆氏症患者在第二次輸注時發生急性過敏[1434 名接受安潰悠治療患者中的 1 名(0.07%)]（回報症狀為呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和血壓升高及心跳速率加快），並以停用輸注，及抗組織胺治療和靜脈注射氫皮質酮方式控制。

在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，接受安潰悠治療患者的 4%，和接受安慰劑治療患者的 3%，發生輸注相關反應(IRR)。接受安潰悠治療患者最常見的 IRR(通報超過兩次)為噁心、頭痛、搔癢、暈眩、倦怠、輸注相關反應、發熱、蕁麻疹和嘔吐(上述每項不良事件在接受安潰悠治療的全部患者中，發生率均<1%)，沒有任何一項不良反應的發生率高於 1%。這些反應通常在輸注後兩小時內發生，且未經治療或以抗組織胺及/或靜脈注射氫皮質酮治療，即可排除。接受安潰悠治療且發生 IRR 患者中，不到 1%的 IRR 經試驗主持人評估為重度，且需要停用試驗治療的 IRR 發生率<1%。

在臨床試驗中，發生輕度 IRR 或過敏反應的患者，醫師可在下次輸注前，使用標準療法預先治療(如，抗組織胺、氫皮質酮及/或 acetaminophen)。

感染

在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，感染發生率於接受安潰悠治療的患者為每患者年 0.85，安慰劑治療患者為每患者年 0.7[*參見警語及注意事項(5.2)*]。感染主要包括鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻竇炎和泌尿道感染。2%患者因為感染而停用安潰悠。

在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，嚴重感染發生率於接受安潰悠治療的患者為每患者年 0.07，安慰劑治療患者為每患者年 0.06。克隆氏症患者的嚴重感染發生率高於潰瘍性結腸炎患者，而肛門膿瘍是克隆氏症患者最常通報的嚴重不良反應。在 48 個月期間，嚴重感染發生率並未增加。

在對照及開放標記長期延伸試驗中，接受安潰悠治療的成年患者曾發生嚴重感染，包括肛門膿瘍、敗血症(部份曾致死)、結核病、沙門氏菌敗血症、李斯特菌腦膜炎、梨形鞭毛蟲症和巨細胞病毒性結腸炎。

在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，接受安潰悠治療的 1434 名患者中，4 名(0.3%)曾發生敗血症，包括細菌性敗血症和敗血性休克，而接受安慰劑治療的 297 名患者中，有 2 名(0.7%) 發生。上述試驗期間，兩名接受安潰悠治療的克隆氏症患者，死於敗血症或敗血性休克；兩位患者均患有重大共病，且複雜的醫院療程也釀成患者死亡。在一項開放標記長期延伸試驗中，曾通報發生其他敗血症個案(部份曾致死)，包括細菌性敗血症和敗血性休克。接受安潰悠治療的潰瘍性結腸炎或克隆氏症患者，敗血症發生率為每 1000 患者年 2 例。

在臨床試驗中，所有患者均接受結核病篩檢，在安潰悠對照試驗期間，診斷出一例潛伏肺結核病。在開放標記試驗期間，亦診斷出其他肺結核個案。上述所有個案均在美國以外地區觀察到，且並無患者出現肺部以外表現。

肝臟損傷

接受安潰悠患者，曾通報發生轉胺酶及/或膽紅素升高[*參見警語及注意事項(5.6)*]。在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，三名患者通報發生嚴重肝炎不良反應，其表現為轉胺酶升高(不論膽紅素是否升高)，以及與肝炎相符的症狀(如，倦怠、噁心、嘔吐、腹痛、厭食)。這些不良反應在使用兩劑至五劑安潰悠後發生；然而，依據個案通報資訊，不清楚反應是由藥物誘發或因自體免疫造成。所有患者均在停用治療後復原，部份患者需要使用皮質類固醇治療。在臨床試驗中，丙胺酸轉胺酶(ALT)和天冬胺酸轉胺酶(AST)升高≥ 3 x 正常值上限(ULN)者的發生率，於安潰悠治療及安慰劑治療患者均< 2%。在開放標記試驗中，觀察到另一例嚴重肝炎。

惡性腫瘤

在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，接受安潰悠治療的 1434 名患者中，6 名(0.4%)發生惡性腫瘤(不含增生異常和基底細胞癌)，包括結腸癌(n=2)、移行性上皮細胞癌(n=1)、乳癌(n=1)、睪丸類癌(n=1)和鱗狀細胞癌(n=1)。接受安慰劑治療的 297 名患者中，1 名(0.3%)發生惡性腫瘤(鱗狀細胞癌)。持續進行的開放標記長期延伸試驗中，觀察到的惡性腫瘤（不含增生異常和基底細胞癌)包括 B 細胞淋巴瘤、乳癌、結腸癌、惡性肝癌、惡性肺癌、惡性黑色素瘤、原發性肺部神經內分泌癌、腎癌和鱗狀細胞癌。整體而言，臨床試驗中的惡性腫瘤案例很少，然而，長期用藥的資料有限。

活毒和口服疫苗

接受安潰悠的受試者，並無因為活毒疫苗而發生次發性感染的資料。

在一項健康自願受試者的安慰劑對照試驗中，給予 61 名受試者單劑安潰悠 750 毫克劑（建議劑量的 2.5 倍），並給予 62 名受試者安慰劑，之後肌肉注射 B 型肝炎表面抗原疫苗，和口服霍亂疫苗。接種三種肌肉注射之重組 B 型肝炎表面抗原後，接受安潰悠治療患者，對於 B 型肝炎病毒的保護免疫力，並未降低。然而，接觸安潰悠的受試者，接受兩劑死毒、口服霍亂疫苗後，相較於安慰劑，血清轉換率和抗霍亂效價較低；對於其他口服疫苗及鼻腔疫苗接種患者的影響，目前尚不清楚。

6.2 免疫原性

安潰悠如同所有治療性蛋白，可能具有免疫原性。在 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，接受安潰悠的患者中，最後一劑試驗藥物後 24 週時(超過最後一劑的五個半衰期)，偵測到抗體的比例為 13%。在治療期間，接受安潰悠治療的 1434 名患者中，56 名(4%)在持續治療的 52 週期間，偵測到抗 vedolizumab 抗體。56 名患者中的 9 名，持續呈現抗 vedolizumab 抗體陽性(於兩次以上試驗回診中)，而 56 名患者中的 33 名，對 vedolizumab 產生中和抗體。這 9 名受試者中有 8 名持續呈現抗 vedolizumab 抗體陽性，且有 vedolizumab 濃度資料，其中 6 名偵測不到 vedolizumab 濃度，2 名的 vedolizumab 濃度降低[*參見臨床藥理學(12.3)*]。這 9 名持續呈現抗 vedolizumab 抗體陽性的受試者，沒有人在對照試驗的第 6 週或第 52 週，達到臨床緩解。

要偵測抗體形成，檢測必須非常靈敏並專一。此外，檢測中觀察到的陽性抗體(包括中和抗體)發生率，可能受到數個因素影響，包括檢體處理、檢體收集時機、併用藥物、vedolizumab 之存在及潛藏的疾病。基於這些原因，比較對安潰悠產生抗體之發生率，與對其他藥品產生抗體之發生率，可能造成誤解。

7 藥物交互作用

7.1 Natalizumab

併用安潰悠及 natalizumab 可能增加 PML 及其他感染風險，故應避免。

7.2 TNF 阻斷劑

併用安潰悠和 TNF 阻斷劑可能增加其他感染風險，故應避免。

7.3 活毒疫苗

只有效益高於風險時，安潰悠才能和活毒疫苗同時使用[*參見警語及注意事項(5.7)*]。

8 特定族群使用

8.1 懷孕用藥登錄

有一項懷孕用藥登錄計畫，監測在懷孕期間使用安潰悠的女性之懷孕結果。登錄相關資訊，可洽詢電話 1-877-TAKEDA7（1-877-825-3327）。

懷孕用藥安全分類 B 級：

風險摘要

尚未進行安潰悠用於懷孕女性的試驗。動物生殖試驗中，兔子和猴子靜脈注射高於人體建議劑量 20 倍的 vedolizumab，並未觀察到胚胎傷害。由於動物生殖試驗不一定能預測人體反應，此藥物僅應在母體效益高於胎兒風險時，才得以在懷孕期間使用。

臨床考量

安濱悠之任何懷孕不良作用，在懷孕第二和第三孕期時可能較嚴重。單株抗體會隨孕期進展而以線性方式通過胎盤，在第三孕期的傳送量最大。

動物資料

對懷孕兔子的生殖試驗中，在妊娠第7天靜脈注射單劑最高100毫克/公斤劑量的 vedolizumab(約為人體建議劑量的20倍)，並無證據顯示導致生育能力受損或胎兒傷害。一項猴子的產前及產後發育試驗中，靜脈注射最高100毫克/公斤劑量 vedolizumab(約為人體建議劑量的20倍)，並無證據顯示對產前及產後發育產生任何不良作用。

8.3 哺乳婦女

目前尚不清楚 vedolizumab 是否會進入人類乳汁。曾在泌乳猴子的乳汁中，偵測到 vedolizumab。將 vedolizumab 用於哺乳女性時，經特別審慎。

8.4 兒科患者使用

尚未確立安濱悠用於兒科患者之安全性和療效。

8.5 老年患者使用

安濱悠的臨床試驗未包含足夠的65歲以上受試者（46名65歲以上的克隆氏症及潰瘍性結腸炎患者，在第三期對照試驗中接受過安濱悠治療），無法判斷這些受試者的反應是否和年輕受試者不同。然而這些患者的安全性或療效，與年輕患者並無整體差異，且其他臨床經驗也未發現老年患者與年輕患者的反應有差異。

11 說明

安濱悠(vedolizumab)是一種整合蛋白受體拮抗劑，係使用中國倉鼠卵巢細胞製得的人化 IgG1 單株抗體，可和人類 α4β7 整合蛋白結合。安濱悠的分子量約為147KD。

安濱悠為無菌、白色至灰白色、無防腐劑之凍晶劑型，適用於靜脈輸注。使用4.8毫升符合USP規格之無菌水配製後，pH值約為6.3。

每支單次使用藥瓶中5毫升包含300毫克vedolizumab、22.95毫克L-histidine、21.4毫克L-histidine monohydrochloride、131.65毫克L-arginine hydrochloride、500毫克 sucrose 和3毫克 polysorbate 80。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Vedolizumab 是一種人化單株抗體，會專一結合 α4β7 整合蛋白，並阻斷 α4β7 整合蛋白和第一型黏膜地址素細胞黏合分子(MadCAM-1)的交互作用，抑制記憶 T 淋巴細胞穿越血管內皮遷移進入發炎的胃腸道薄壁組織。Vedolizumab 不會和 α4β1 及 αEβ7 整合蛋白結合或抑制其功能，也不會拮抗 α4 整合蛋白和第一型血管細胞黏合分子(VCAM-1)的交互作用。

α4β7 整合蛋白會表現在少量偏好移入胃腸道的記憶 T 淋巴細胞表面。MadCAM-1 主要由腸道內皮細胞表現，在 T 淋巴細胞移向腸道淋巴組織的過程中，扮演重要角色。α4β7 整合蛋白和 MadCAM-1 的交互作用，已被視為慢性發炎的重要促成分子，而慢性發炎為潰瘍性結腸炎和克隆氏症的重要標記。

12.2 藥效學

在安濱悠的臨床試驗中，發現介於0.2至10毫克/公斤的劑量(包括超出建議劑量範圍的劑量)，可讓部份參與腸道免疫監測的循環淋巴細胞之 α4β7 受體飽和。

在安濱悠臨床試驗中，健康受試者和潰瘍性結腸炎或克隆氏症患者，使用介於0.2至10毫克/公斤和180至750毫克的劑量(包括超出建議劑量範圍的劑量)，vedolizumab 未導致下列細胞數量升高：嗜中性白血球、嗜鹼性白血球、嗜酸性白血球、B輔助淋巴細胞和細胞毒性T淋巴細胞、記憶輔助T淋巴細胞總數、單核細胞或自然殺手細胞。第二期潰瘍性結腸炎試驗中，相較於安慰劑對照組，使用安濱悠治療4或6週的患者，直腸組織切片檢體之組織病理學評估顯示胃腸道發炎減少。

一項包含14名健康受試者的試驗中，安濱悠未影響腦脊髓液(CSF)中的CD4+淋巴細胞數量、CD8+淋巴細胞數量或CD4+:CD8+比例[參見臨床藥理學(12.3)]。

12.3 藥物動力學

第0週和第2週以靜脈輸注30分鐘方式給予300毫克安濱悠，之後自第6週開始，每8週給予一次300毫克安濱悠的潰瘍性結腸炎和克隆氏症患者，藥物動力學表現類似(表2)。

表2 潰瘍性結腸炎和克隆氏症患者的 Vedolizumab 濃度(平均值 ± SD)

患者族群	第0週至第6週	第6週至第52週
		安濱悠每8週一次
	第6週之血清濃度谷值 (微克/毫升)	第46週之血清濃度谷值 [†] (微克/毫升)
潰瘍性結腸炎	26.3 ± 12.9 (N=210)	11.2 ± 7.2 (N=77)
克隆氏症	27.4 ± 19.2 (N=198)	13.0 ± 9.1 (N=72)

[†] 資料來自UC試驗I和II及CD試驗I和III中，具有藥物動力學資料的患者，排除具有抗 vedolizumab 抗體的患者資料。[‡] 穩定態血清濃度谷值。

第6週和第52週時發現持續出現的抗 vedolizumab 抗體，會大幅降低 vedolizumab 的血清濃度，可能降低至無法偵測或可忽略的濃度(n=8)。

Vedolizumab 清除率依循環性和非線性路徑；非線性清除率會隨濃度升高而降低。族群藥物動力學分析顯示，線性清除率約為每天0.157公升，300毫克劑量下之血清半衰期約為25天，且分佈體積約為5公升。

14名健康受試者單次靜脈注射450毫克的安濱悠後（建議劑量的1.5倍），第5週時腦脊髓液(CSF)中偵測不到 vedolizumab。

特殊族群

族群藥物動力學分析顯示，疾病現況嚴重度、體重、之前使用過TNF阻斷劑治療、年齡(18至78歲)、血清白蛋白、併用免疫調節劑（包括 azathioprine、6-mercaptopurine、methotrexate）及併用對胺柳酸鹽類藥物，不會對安濱悠的藥物動力學產生具有臨床意義的作用。

尚未研究過腎臟或肝臟功能不全患者的 vedolizumab 藥物動力學。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌作用、引發突變、生育能力受損

未進行過動物長期試驗評估 vedolizumab 的致癌性。未進行試驗評估 vedolizumab 損害生育能力或致突變作用。

14 臨床試驗

14.1 潰瘍性結腸炎臨床試驗

兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(UC試驗I和II)，將安濱悠用於中度至重度潰瘍性結腸炎(UC)（定義為Mayo分數6至12分且內視鏡子量表分數達到2分或3分)成年患者，評估安全性和療效。Mayo分數介於0至12分，且有4個子量表，每項分數介於0分(正常)至3分(最嚴重)：排便頻率、直腸出血、內視鏡檢查和醫師整體評估。內視鏡子量表分數2分的定義為顯著紅斑、缺乏血管型態、脆弱性及糜爛；內視鏡子量表分數3分的定義為自發性出血和潰瘍。

在美國(US)收錄的患者，過去五年內對免疫調節療法(亦即，azathioprine 或6-mercaptopurine)治療反應不佳或無法耐受，且/或對TNF阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。在美國以外地區，若患者過去五年內仰賴皮質類固醇(亦即，無法在UC症狀未復發情況下，成功調降皮質類固醇劑量)，或對皮質類固醇的治療反應不佳或無法耐受，則之前使用過皮質類固醇即符合參加試驗資格。

過去曾接受過natalizumab的患者，以及過去60天內接受過TNF阻斷劑的患者，排除在試驗之外。不得併用natalizumab或TNF阻斷劑。

UC試驗I

在UC試驗I中，374名患者以雙盲方式隨機分配(3:2)，在第0週和第2週以靜脈輸注方式接受安濱悠300毫克或安慰劑。第6週進行療效評估。第6週前允許併用穩定劑量之對胺柳酸鹽類藥物、皮質類固醇(prednisone 每日劑量≤30毫克或等效劑量)及免疫調節劑(azathioprine或6-mercaptopurine)。基準點時，患者接受皮質類固醇(54%)、免疫調節劑(azathioprine 或6-mercaptopurine) (30%)及/或對胺柳酸鹽類藥物(74%)。39%的患者對TNF阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。18%的患者之前僅對皮質類固醇治療的治療反應不佳、無法調降劑量或無法耐受(亦即，未曾接受過免疫調節劑或TNF阻斷劑)。安濱悠組的基準點中位Mayo分數為9分，而安慰劑組為8分。

在UC試驗I中，第6週時，相較於接受安慰劑治療的患者，接受安濱悠治療的患者達到臨床治療反應的百分比較高（於表3定義）。第6週時，相較於接受安慰劑治療的患者，接受安濱悠治療的患者達到臨床緩解的百分比也較高（於表3定義）。此外，第6週時，接受安濱悠治療的患者，以內視鏡檢查之黏膜外觀改善百分比較高(於表3定義)。

表3 第6週時符合療效評估指標的患者比例 (UC 試驗 I)

評估指標	安慰劑 [†] N=149	安濱悠 [‡] N=225	p 值	治療差異和95%信賴區間
第6週達成臨床治療反應 [‡]	26%	47%	<0.001	22% (12%, 32%)
第6週達成臨床緩解 [†]	5%	17%	0.001	12% (5%, 18%)
第6週時內視鏡檢查之黏膜外觀改善 [‡]	25%	41%	0.001	16% (6%, 26%)

[†] 臨床治療反應：Mayo總分減少≥3分，且相較於基準點減少≥30%，且直腸出血子量表分數降低≥1分，或直腸出血子量表絕對分數≤1分。

[‡] 臨床緩解：Mayo 總分≤2分且無任何子量表分數 > 1分。

[§] 內視鏡檢查之黏膜外觀改善：Mayo內視鏡子量表分數為0分(正常或未活化疾病)或1分(紅斑、血管型態減少、輕度脆弱性)。

UC試驗II

UC試驗II中接受隨機分配之患者，必須接受過安濱悠，且在第6週達到臨床治療反應。患者可來自UC試驗I或以開放標記方式接受安濱悠的群體。

在UC試驗II中，373名患者在第6週開始時，以雙盲方式隨機分配(1:1:1)至下列療法之一：安濱悠300毫克每8週一次、安濱悠300毫克每4週一次或安慰劑每4週一次。第52週進行療效評估。第52週前可併用對胺柳酸鹽類藥物和皮質類固醇。美國以外地區可併用免疫調節劑(azathioprine 或6-mercaptopurine)，但美國地區不得在第6週後使用。

第6週時，患者接受皮質類固醇(61%)、免疫調節劑(azathioprine 或6-mercaptopurine)(32%)和對胺柳酸鹽類藥物(75%)。32%的患者對TNF阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。第6週時，安濱悠每8週治療組、安濱悠每4週治療組和安慰劑組的中位Mayo分數為8分。第6週達成臨床治療反應，且接受皮質類固醇的患者，必須在第6週開始皮質類固醇劑量調降療程。

在UC試驗II中，第52週時，相較於安慰劑組，接受安濱悠治療的患者組別，達成臨床緩解並維持臨床治療反應(第6週和第52週均達到臨床治療反應)的患者百分比較高(表4)。此外，相較於安慰劑組，接受安濱悠治療的患者組別，第6週和第52週時達成臨床緩解的患者百分比較高，第52週時以內視鏡檢查之黏膜外觀改善的患者百分比較

高(表4)。第6週達到臨床治療反應，且基準點接受皮質類固醇藥物的子群組患者中，相較於安慰劑組，接受安濱悠治療的患者組別，第52週時停用皮質類固醇並達到臨床緩解的患者比例較高(表4)。相較於安濱悠每8週給藥一次，每4週給藥一次療法並未證實具有額外臨床效益。每4週給藥一次並非建議療法[參見用法用量(2.3)]。

 表4 第52週時符合療效評估指標的患者比例[†] (UC 試驗 II)

評估指標	安慰劑 [†] N=126	安濱悠每8週一次 [‡] N=122	p 值	治療差異和95%信賴區間
第52週達成臨床緩解	16%	42%	<0.001	26% (15%, 37%)
第6週和第52週均達成臨床治療反應	24%	57%	<0.001	33% (21%, 45%)
第52週時內視鏡檢查之黏膜外觀改善 [‡]	20%	52%	<0.001	32% (20%, 44%)
第6週和第52週達成臨床緩解	9%	21%	0.008	12% (3%, 21%)
停用皮質類固醇之臨床緩解 [§]	14% [§]	31% [§]	0.012	18% (4%, 31%)

[†] 患者第6週時必須達成臨床治療反應，才能進入UC試驗II。此組包括第6週未達臨床緩解的患者。

[‡] 安慰劑組包括第0週和第2週接受安濱悠，且第6週至第52週隨機分配接受安慰劑的患者。

[§] 內視鏡檢查之黏膜外觀改善：第52週時Mayo內視鏡子量表分數為0分(正常或未活化疾病)或1分(紅斑、血管型態減少、輕度脆弱性)。

[¶] 停用皮質類固醇之臨床緩解：針對基準點時接受皮質類固醇，且第6週達成臨床治療反應的患者子群組進行評估(安慰劑組n=72，安濱悠每8週一次組n=70)。停用皮質類固醇之臨床緩解，定義為此子群組中，第52週停用皮質類固醇，且第52週達成臨床緩解的患者比例。

14.2 克隆氏症臨床試驗

三項隨機分配、雙盲、安慰劑對照臨床試驗(CD試驗I、II和III)，將安濱悠用於中度至重度活性克隆氏症(CD)成年患者(克隆氏症活性指數[CDAI]分數為220至450)，評估安全性和療效。[†]

在美國(US)收錄的患者，過去五年內對免疫調節療法(亦即，azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate)治療反應不佳或無法耐受，且/或對一或多種TNF阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。在美國以外地區，若患者過去五年內仰賴皮質類固醇(亦即，無法在CD症狀未復發情況下，成功調降皮質類固醇劑量)，或對皮質類固醇的治療反應不佳或無法耐受，則之前使用過皮質類固醇即符合參加試驗資格。過去曾接受過natalizumab的患者，以及過去30至60天內接受過TNF阻斷劑的患者，排除在試驗之外。不得併用natalizumab或TNF阻斷劑。

CD試驗I

在CD試驗I中，368名患者以雙盲方式隨機分配(3:2)，在第0週和第2週以靜脈輸注方式接受安濱悠300毫克或安慰劑。第6週進行療效評估。第6週前允許併用穩定劑量之對胺柳酸鹽類藥物、皮質類固醇 (prednisone 每日劑量≤30毫克或等效劑量)及免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate)。

基準點時，患者接受皮質類固醇(49%)、免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate) (35%)及/或對胺柳酸鹽類藥物(46%)。48%的患者對TNF阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。17%的患者之前僅對皮質類固醇治療的治療反應不佳、無法調降劑量或無法耐受(亦即，未曾接受過免疫調節劑或TNF阻斷劑)。安濱悠組的基準點中位CDAI分數為324分，而安慰劑組為319分。

在CD試驗I中，第6週時，相較於安慰劑，接受安濱悠治療的患者達成臨床緩解(定義為CDAI≤150)的百分比顯著較高(表5)。然而第6週時，達成臨床治療反應(定義為CDAI分數較基準點減少≥100分)的患者百分比差異不具統計顯著性。

CD試驗II

相較於CD試驗I，CD試驗II中收錄的過去五年內對一或多種TNF阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受患者人數較多(76%)；此為主要分析族群。在CD試驗II中，416名患者以雙盲方式隨機分配(1:1)，在第0週、第2週和第6週接受安濱悠300毫克或安慰劑。第6週和第10週進行療效評估。第10週前允許併用對胺柳酸鹽類藥物、皮質類固醇和免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate)。

基準點時，患者接受皮質類固醇(54%)、免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate) (34%)及對胺柳酸鹽類藥物(31%)。安濱悠組的基準點CDAI分數中位數為317分，而安慰劑組為301分。

就主要評估指標而言(第6週達成臨床緩解)，相較於安慰劑，安濱悠治療並未造成顯著改善(表5)。因為主要評估指標不具統計顯著性，故未檢定包括第10週評估在內之次要評估指標。

表5 第6週達成臨床緩解的患者比例 (CD 試驗 I 和 II)

	安慰劑	安濱悠	p 值	治療差異和95%信賴區間
CD試驗I：第6週達成臨床緩解 [*]	7% (10/148)	15% (32/220)	0.041 [†]	8% (1%, 14%)
CD試驗II [‡] ：第6週達成臨床緩解 [*]	12% (19/157)	15% (24/158)	NS [§]	3% (−5%, 11%)

^{*} 臨床緩解：CDAI≤150

[†] CD試驗II的主要分析族群為，對一或多種TNF阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受的患者(整體族群的76%)

[‡] 兩項主要評估指標的多重比較調整p值

[§] NS：不顯著(因為CD試驗II的主要評估指標不具統計顯著性，故未檢定包括第10週評估在內之次要評估指標)

CD試驗III

CD試驗III中接受隨機分配之患者，必須接受過安濱悠，且在第6週達到臨床治療反應(定義為CDAI分數較基準點減少≥70分)。患者可來自CD試驗I或以開放標記方式接受安濱悠的群體。

在CD試驗III中，461名患者在第6週開始時，以雙盲方式隨機分配(1:1:1)至下列療法之一：安濱悠300毫克每8週一次、安濱悠300毫克每4週一次或安慰劑每4週一次。第52週進行療效評估。第52週前可併用對胺柳酸鹽類藥物和皮質類固醇。美國以外地區可併用免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate)，但美國地區不得在第6週後使用。

第6週時，患者接受皮質類固醇(59%)、免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或methotrexate) (31%)和對胺柳酸鹽類藥物(41%)。51%的患者對TNF阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。第6週時，安濱悠每8週治療組的中位CDAI分數為322分，安濱悠每4週治療組為316分，而安慰劑組為315分。第6週達成臨床治療反應(CDAI分數較基準點減少≥70分)，且接受皮質類固醇的患者，必須在第6週開始皮質類固醇劑量調降療法。

在CD試驗III中，第52週時，相較於安慰劑組，接受安濱悠治療的患者組別，達成臨床緩解的患者百分比較高(定義為CDAI分數≤150分)。第52週時，相較於安慰劑組，接受安濱悠治療的患者組別，達成臨床治療反應的患者百分比較高(定義為CDAI分數較基準點減少≥100分)（表6）。基準點接受皮質類固醇，且第6週達成臨床治療反應(定義為CDAI分數較基準點減少≥70分)的患者子群組，相較於安慰劑組，接受安濱悠治療組別第52週停用皮質類固醇，及第52週達成臨床緩解的患者比例較高(表6)。相較於安濱 每8週給藥一次，每4週給藥一次療法並未證實具有額外臨床效益。每4週給藥一次並非建議療法[參見用法用量(2.3)]。

 表6 第52週時符合療效評估指標的患者比例[†] (CD 試驗 III)

	安慰劑 [†] N=153	安濱悠每8週一次 [‡] N=154	p 值	治療差異和95%信賴區間
第52週達成臨床緩解 [‡]	22%	39%	0.001	17% (7%, 28%)
第52週達成臨床治療反應 [§]	30%	44%	0.013	13% (3%, 24%)
停用皮質類固醇之臨床緩解 [‡]	16% [‡]	32% [‡]	0.015	16% (3%, 29%)

[†] 此組包括第6週未達臨床緩解的患者。患者第6週時必須達成臨床治療反應(定義為CDAI分數較基準點減少≥70分)，才能進入CD試驗III。

[‡] 安慰劑組包括第0週和第2週接受安濱悠，且第6週至第52週隨機分配接受安慰劑的患者。

[§] 臨床緩解：CDAI≤150

[¶] 臨床治療反應：CDAI較基準點減少≥100分

^{**} 停用皮質類固醇之臨床緩解：針對基準點時接受皮質類固醇，且第6週達成臨床治療反應(定義為CDAI分數較基準點減少≥70分)的患者子群組進行評估(安慰劑組n=82，安濱悠每8週一次組n=82)。停用皮質類固醇之臨床緩解，定義為此子群組中，第52週停用皮質類固醇，且第52週達成臨床緩解的患者比例。

16 產品劑型/儲存與處理

安濱悠(vedolizumab)劑型為無菌20毫升單次使用玻璃藥瓶裝，含有呈白色至灰白色的300毫克 vedolizumab。未開啟之藥瓶應冷藏於2°至8°C(36°至46°F)。請放在原始包裝內，以防止光照。

製造廠： Hospira Inc.
廠 址： 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, USA
包裝廠： Takeda Austria GmbH
廠 址： St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria
藥 商： 台灣武田藥品工業股份有限公司
地 址： 台北市信義區松高路1號17F
電 話： 0800 008999