益穩挺 注射液，供皮下注射
EVENITY® (romosozumab) Solution for Injection, for subcutaneous use

衛部菌疫輸字第 **001137** 號
限由醫師使用

警語：心肌梗塞、中風及心血管疾病死亡的潛在風險
• **EVENITY** 可能會增加心肌梗塞、中風及心血管疾病死亡的風險 ***[參見警語及注意事項 (5.1)]***。過去一年曾發生心肌梗塞或中風的病人，不可使用 **EVENITY**。有其他心血管危險因子的病人，須考量接受治療的效益是否高於風險。如果病人在治療中發生心肌梗塞或中風，應停用 **EVENITY**。

1 適應症與用法

治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症
適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。

使用限制：
EVENITY 的骨質生成效果，在治療 12 個月後衰減。因此，EVENITY 治療時間不應超過 12 個月。如果病人仍需持續接受骨質疏鬆治療，應考慮使用抗骨質再吸收藥物 (anti-resorptive agent) *[參見劑量與用法 (2.2) 和臨床試驗 (14.1)]*。

2 劑量與用法

2.1 重要劑量與用法說明

- 施打 EVENITY 總劑量為 210 毫克需要兩支單獨針筒 (和兩次皮下注射)。使用兩支 105 毫克/1.17 毫升的預充針筒連續注射兩劑。
- 應由專業醫護人員施打 EVENITY。

2.2 建議劑量

- EVENITY 的建議劑量為皮下注射 210 毫克於腹部、大腿或上臂。每個月施打一次 EVENITY。
- EVENITY 治療期間為每個月施打一次共計 12 個月。
- 病人在 EVENITY 治療期間應適量補充鈣質及維生素 D *[參見警語及注意事項 (5.3) 和臨床試驗 (14.1)]*。
- 如果漏打一次 EVENITY，應重新安排門診時間儘快施打。之後再從最後一次注射的日期算起，排定每個月 EVENITY 的施打時間。

2.3 準備與施打說明

步驟 1 施打前：
- 從包裝盒取出兩支針筒。
- 在注射之前目視檢查 EVENITY 溶液是否有顆粒或變色現象。EVENITY 為透明至半透明狀、無色至淡黃色的溶液。如果溶液起霧或變色或出現顆粒切勿使用。
- 切勿使用該針筒，如果
    - 有任何部分看起來故障或損壞
    - 灰色針頭蓋已遺失或鬆脫
    - 標籤上的有效期限已逾期

- 從托盤拿取預充針筒時，請務必拿在針筒筒身。請參見圖 A。
    - 切勿抓取活塞推桿。
    - 切勿抓取灰色針頭蓋。
    - 在未準備好注射前切勿取下灰色針頭蓋。
- 注射 EVENITY 前必須置於室溫下回溫至少 30 分鐘。切勿以其他方式加溫 *[參見包裝規格/貯存與操作 (16)]*。

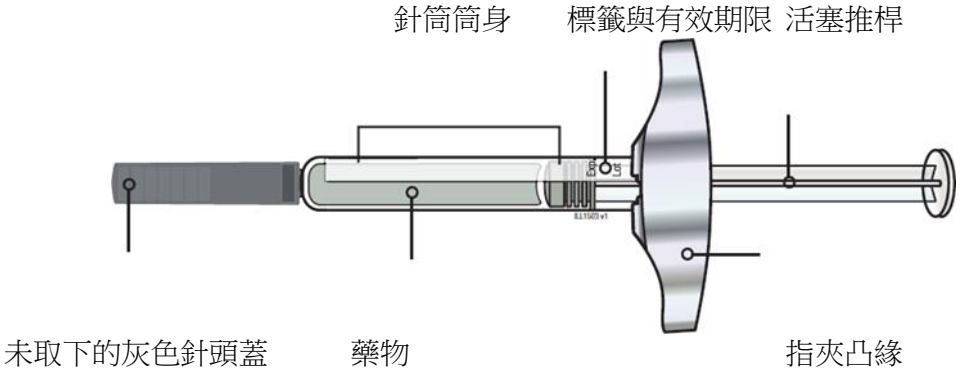

圖 A

步驟 2：選擇注射部位與預備針筒

預備及清潔兩個注射部位，以利兩次施打。請參見圖 B。

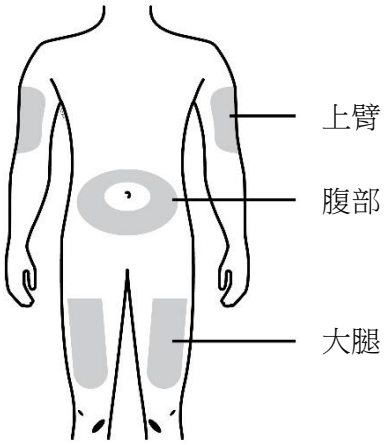

圖 B

建議的注射部位包括：

- 大腿
- 腹部，但肚臍周圍 2 吋內的區域除外
- 上臂外側

使用酒精棉清潔注射部位。讓皮膚乾燥。

- 每次注射時請選擇不同的部位。若想要使用先前注射過的部位，請確認該區塊並非上次的注射點。
- 切勿注射在皮膚有觸痛、瘀青、發紅或硬塊的地方。請避免注射在有疤痕或妊娠紋的部位。

取出第一支針筒。在準備好注射時，直接朝外側遠離身體拉開灰色針頭蓋。請參見圖 C。

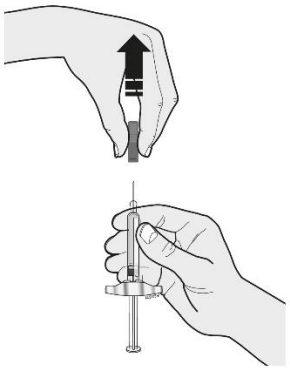

圖 C

- 切勿將灰色針頭蓋蓋回針筒上。

步驟 3：注射 EVENITY
插入針頭並將所有液體注入皮下。切勿注入肌肉或血管。請參見圖 D。

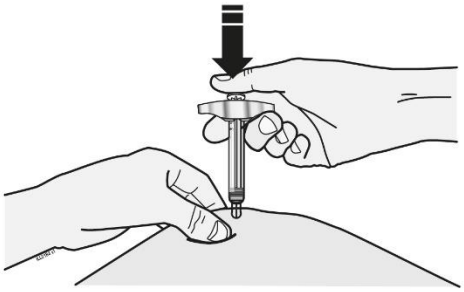

圖 D

完成後，輕輕移除皮膚上的針筒。

步驟 4：棄置針筒與針頭蓋
立即將針筒及針頭蓋棄入最近的尖銳廢棄物收集容器中。

注意：使用第二支針筒重複所有步驟，以注射完整劑量。

3 劑型與劑量規格

注射液：單次使用預充針筒中有 105 毫克/1.17 毫升透明至半透明狀、無色至淡黃色的溶液。

EVENITY 完整劑量需要兩支單次使用預充針筒。

4 禁忌

EVENITY 禁用於下列病人：

- 低血鈣症。在開始使用 EVENITY 治療之前，應先矯治既有的低血鈣症 *[參見警語及注意事項 (5.3)、不良反應 (6.1) 和特殊族群之使用 (8.7)]*。
- 曾對 romosozumab 或本藥品組成中任何成分發生全身性過敏反應。反應包括血管性水腫，多形性紅斑和蕁麻疹。*[參見警語及注意事項 (5.2) 和不良反應 (6.1)]*。

5 警語及注意事項

5.1 心臟嚴重不良事件 (MACE)

一項針對停經後女性的隨機分配對照試驗顯示，相較於 alendronate 治療組，接受 EVENITY 治療的病人發生心臟嚴重不良事件 (MACE) 的比率較高，MACE 為心血管事件死亡、非致命心肌梗塞和非致命中風的綜合評估指標 *[參見警語框和不良反應 (6.1)]*。

過去一年曾發生心肌梗塞或中風的病人，不可使用 EVENITY。有其他心血管危險因子的病人，須考量接受治療的效益是否高於風險。應監測心肌梗塞和中風的表徵及症狀，指示病人若出現症狀應立即就醫。如果病人在治療中發生心肌梗塞或中風，應停用 EVENITY。

5.2 過敏反應

EVENITY 治療的病人曾發生過敏反應，包括血管性水腫、多形性紅斑、皮膚炎、皮疹及蕁麻疹。若有過敏反應或其他臨床上明顯過敏反應發生，應採取適當的治療並停止進一步使用 EVENITY *[參見禁忌 (4) 和不良反應 (6.1)]*。

5.3 低血鈣症

曾有接受 EVENITY 治療的病人出現低血鈣症。在開始使用 EVENITY 治療之前，應先矯治既有的低血鈣症 *[參見禁忌 (4)、不良反應 (6.1) 和特殊族群之使用 (8.7)]*。
監測病人是否出現低血鈣症的表徵及症狀。病人應適量補充鈣質及維生素 D *[參見劑量與用法 (2.2) 和臨床試驗 (14.1)]*。

嚴重腎功能受損 (估計腎絲球過濾率 [eGFR] 為 15 至 29 mL/min/1.73 m^2) 或正在接受透析治療的病人，發生低血鈣症的風險較高。嚴重腎功能受損或正在接受透析治療的病人，應監測血鈣濃度並適量補充鈣質及維生素 D。請告知嚴重腎功能受損的病人包括正在接受透析治療的病人低血鈣症的症狀，及適量補充鈣質與維生素 D 以維持血鈣濃度的重要性。

5.4 顎骨壞死

顎骨壞死 (ONJ) 可能會自行發生，通常與拔牙及/或延遲癒合後的局部感染有關，也曾發生在接受 EVENITY 治療的病人。在開始使用 EVENITY 治療之前，應由處方醫師進行常規的口腔檢查。合併給予顎骨壞死相關的藥物 (化療、雙磷酸鹽類、denosumab、血管新生抑制劑和皮質類固醇) 可能會增加顎骨壞死發生的風險。其他顎骨壞死的危險因子包括癌症、放射線治療、口腔衛生不佳、既有的牙周病或感染、貧血和凝血病變 *[參見不良反應 (6.1)]*。

對須進行侵入性牙科處置的病人，治療醫師及/或口腔外科醫師在進行臨床判斷時，應依據效益風險評估來擬訂每位病人的處置計劃。在使用 EVENITY 治療期間疑似有 ONJ 現象或發生 ONJ 的病人，應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類病人，以牙科手術來治療 ONJ 可能會使病情更加惡化。應依據效益風險評估考慮是否要停止 EVENITY 治療。

5.5 非典型股骨轉子下與骨幹骨折 (Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures)

非典型低能量或低創傷性股骨幹骨折曾發生在接受 EVENITY 治療的病人 *[參見不良反應 (6.1)]*。這些骨折可能會發生於股骨骨幹從小轉子正下方至股骨髁上之間的任何位置，方向上是橫向骨折或短斜型骨折，沒有粉碎的現象。其因果關係尚未確立，因為未使用藥物治療的骨質疏鬆病人也會發生這些骨折。

非典型股骨骨折通常都是在患部只有輕微或無任何創傷的情況下發生。這類骨折可能為雙側骨折，且許多病人都表示患部有前驅性的疼痛，通常都是在完全骨折前的數週至數月即有大

腿隱隱酸痛的現象。

EVENITY 治療期間，應囑咐病人如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛現象，應立即向醫師通報。對任何出現大腿或腹股溝疼痛症狀的病人，都應懷疑可能是發生非典型骨折，並應進行評估，藉以排除是不完全股骨骨折。對發生非典型股骨骨折的病人，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀及徵兆。應依據效益風險評估考慮是否要中斷 EVENITY 治療 *[參見臨床試驗 (14)]*。

6 不良反應

下列各種不良反應在其他章節內會有更詳細的解說：

- 心臟嚴重不良事件 *[參見警語框和警語及注意事項 (5.1)]*
- 過敏 *[參見禁忌 (4) 和警語及注意事項 (5.2)]*
- 低血鈣症 *[參見禁忌 (4) 和警語及注意事項 (5.3)]*
- 顎骨壞死 *[參見警語及注意事項 (5.4)]*
- 非典型股骨轉子下與骨幹骨折 *[參見警語及注意事項 (5.5)]*

6.1 臨床試驗的經驗

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的不良反應發生率無法與另外一個藥品於臨床試驗的不良反應發生率直接做比較，且臨床試驗的不良反應發生率可能不能反應醫療實務觀察到的發生率。

一項針對 7180 位 55 至 90 歲 (平均年齡為 71 歲) 之停經後女性，進行的多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗 (試驗 1，NCT01575834)，評估使用 EVENITY 治療停經後骨質疏鬆症的安全性。在 12 個月的雙盲試驗期間，總計分別有 3581 名及 3576 名女性接受過至少一劑 EVENITY 及安慰劑，每個月一次。所有女性病人每日補充至少 500 毫克的鈣質及 600 國際單位的維生素 D，而隨機分配後一週內，有 77% 的女性病人接受初始劑量 50,000 至 60,000 國際單位的維生素 D (如果 25-羥基維生素 D 血清濃度是或低於 40 奈克/毫升時)。

一項針對 4093 位 55 至 90 歲 (平均年齡為 74 歲) 之停經後女性，進行的多中心、隨機分配、雙盲、alendronate 對照試驗 (試驗 2，NCT01631214)，評估使用 EVENITY 治療骨折高風險病人停經後骨質疏鬆症的安全性。在 12 個月的雙盲試驗期間，總計分別有 2040 名及 2014 名女性接受過至少一劑 EVENITY 和 alendronate。所有女性病人每日補充至少 500 毫克的鈣質及 600 國際單位的維生素 D，而隨機分配後一週內，有 74% 的女性病人接受初始劑量 50,000 至 60,000 國際單位的維生素 D (如果 25-羥基維生素 D 血清濃度是或低於 40 奈克/毫升時)。

試驗 1 中，在 12 個月的雙盲試驗期間，安慰劑組的所有原因死亡率為 0.7% (24/3576)，EVENITY 組為 0.8% (29/3581)。在安慰劑組中，非致命性嚴重不良事件的發生率為 8.3%，在 EVENITY 組中為 9.1%。因不良事件而退出試驗的病人比率在安慰劑組為 1.1%，在 EVENITY 組為 1.1%。EVENITY 組最常見的不良反應 (發生率大於或等於 5%，且高於安慰劑組) 為關節痛及頭痛。導致病人停用 EVENITY 最常見的不良反應為關節痛 (安慰劑組有 6 名人 [0.2%]，EVENITY 組有 5 人 [0.1%])。

試驗 2 中，在 12 個月的雙盲試驗期間，alendronate 組的所有原因死亡率為 1.1% (22/2014)，EVENITY 組為 1.5% (30/2040)。在 alendronate 組中，非致命性嚴重不良事件的發生率為 13.3%，在 EVENITY 組中為 11.9%。因不良事件而退出試驗的病人比率在 alendronate 組為 1.2%，在 EVENITY 組為 1.2%。EVENITY 組最常見的不良反應 (發生率大於或等於 5%) 為關節痛及頭痛。

表 1 概述至少在一項試驗中，EVENITY 治療的女性發生率大於或等於 2% 的最常見不良反

應。

表 1、至少在一項試驗中 (試驗 1 及試驗 2)，EVENITY 治療的女性發生率 ≥ 2% 的不良反應

	試驗 1		試驗 2	
常用術語	安慰劑 (N = 3576) n (%)	EVENITY (N = 3581) n (%)	Alendronate (N = 2014) n (%)	EVENITY (N = 2040) n (%)
關節疼痛	434 (12.1)	468 (13.1)	194 (9.6)	166 (8.1)
頭痛	208 (5.8)	235 (6.6)	110 (5.5)	106 (5.2)
肌肉痙攣	140 (3.9)	163 (4.6)	81 (4.0)	70 (3.4)
周邊水腫	67 (1.9)	86 (2.4)	38 (1.9)	34 (1.7)
無力	79 (2.2)	84 (2.3)	53 (2.6)	50 (2.5)
頸部疼痛	54 (1.5)	80 (2.2)	42 (2.1)	34 (1.7)
失眠	68 (1.9)	72 (2.0)	36 (1.8)	34 (1.7)
感覺異常	62 (1.7)	72 (2.0)	34 (1.7)	29 (1.4)

下列不良反應來自 12 個月治療期的試驗 1 (安慰劑對照) 及試驗 2 (alendronate 對照)。

心臟嚴重不良事件 (MACE)
在安慰劑對照試驗 (試驗 1) 的 12 個月雙盲治療期間，EVENITY 組有 9 名女性 (0.3%) 發生心肌梗塞，安慰劑組有 8 名女性 (0.2%)；EVENITY 組有 8 名女性 (0.2%) 發生中風，安慰劑組有 10 名女性 (0.3%)。上述事件發生於曾有及沒有心肌梗塞或中風病史的病人。EVENITY 組有 17 名女性 (0.5%) 因心血管事件死亡，安慰劑組有 15 名女性 (0.4%)。EVENITY 組有 30 名女性 (0.8%) 經判定為 MACE，安慰劑組有 29 名女性 (0.8%)；EVENITY 組相較於安慰劑組的危險比為 1.03 (95% 信賴區間 [0.62, 1.72])。

在活性藥物對照試驗 (試驗 2) 的 12 個月雙盲治療期間，EVENITY 組有 16 名女性 (0.8%) 發生心肌梗塞，alendronate 組有 5 名女性 (0.2%)；EVENITY 組有 13 名女性 (0.6%) 發生中風，alendronate 組有 7 名女性 (0.3%)。上述事件發生於曾有及沒有心肌梗塞或中風病史的病人。EVENITY 組有 17 名女性 (0.8%) 因心血管事件死亡，alendronate 組有 12 名女性 (0.6%)。EVENITY 組有 41 名女性 (2.0%) 經判定為 MACE，alendronate 組有 22 名女性 (1.1%)；EVENITY 組相較於 alendronate 組的危險比為 1.87 (95% 信賴區間 [1.11, 3.14]) *[參見警語框和警語及注意事項 (5.1)]*。

過敏反應
在兩項試驗中，EVENITY 組有 364 名女性 (6.5%) 出現過敏反應，對照組有 365 名女性 (6.5%)。通報的過敏反應包括血管性水腫 (EVENITY 組 3 人 [< 0.1%]，對照組 3 人 [< 0.1%])、多形性紅斑 (EVENITY 組 1 人 [< 0.1%]，對照組無)、皮膚炎 (EVENITY 組 32 人 [0.6%]，對照組 42 人 [0.8%])、皮疹 (EVENITY 組 60 人 [1.1%]，對照組 53 人 [0.9%])、蕁麻疹 (EVENITY 組 23 人 [0.4%]，對照組 27 人 [0.5%])。雖然 EVENITY 組通報的血管性水腫、皮膚炎和蕁麻疹發生率並未高於對照組，但仍判定與使用 EVENITY 有關 *[參見禁忌 (4) 和警語及注意事項 (5.2)]*。

低血鈣症
在兩項試驗中，EVENITY 組有 2 名女性出現低血鈣不良事件，對照組有 1 名女性。EVENITY 組有 14 名女性 (0.2%) 的白蛋白校正後血清鈣濃度下降至低於參考範圍下限 (8.3 mg/dL)，對照組有 10 名女性 (0.2%)。使用 EVENITY 的病人，未曾發生血清鈣低於 7.5 mg/dL。腎功能正常的病人，在 EVENITY 給藥後第 1 個月，出現白蛋白校正後血清鈣的最低點 *[參見禁忌 (4) 和警語及注意事項 (5.3)]*。

注射部位反應

在兩項試驗中，EVENITY 組有 278 名女性 (4.9%) 出現注射部位反應，對照組有 157 名女性 (2.8%)。最常見的注射部位反應為疼痛 (EVENITY 組 94 人 [1.7%]，對照組 70 人 [1.3%]) 及紅斑 (EVENITY 組 80 人 [1.4%]，對照組 14 人 [0.3%])。EVENITY 組有 7 人 (0.1%)和對照組有 3 人 (< 0.1%) 因注射部位反應停止治療。

顎骨壞死
在兩項試驗中，有一名病人於 EVENITY 治療中發生顎骨壞死 *[參見警語及注意事項(5.4)]*。

非典型股骨轉子下與骨幹骨折
在兩項試驗中，有一名病人於 EVENITY 治療中發生非典型股骨骨折 *[參見警語及注意事項(5.5)]*。

6.2 免疫生成性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品也可能具有免疫生成性。抗體生成的偵測與分析方法的敏感度與特異性高度相關。此外，抗體 (含中和抗體) 檢測分析的陽性率可能會受到多種因素的影響，包括分析方法、樣本處理方式、採樣時間點、併用藥物和潛在疾病等。基於這些原因，將以下試驗的抗體發生率，與其他試驗或其他 romosozumab 產品的結果相比較，可能會造成誤導。

EVENITY 的免疫生成性是以免疫分析法偵測抗 romosozumab 抗體。血清檢驗結果為抗 romosozumab 抗體陽性的受試者，會再以*體外*生物學檢測方法 (in vitro biological assay) 分析是否屬中和抗體。

在 5914 位每月接受一次 EVENITY 210 毫克治療的停經後女性中，有 18.1% 產生抗 romosozumab 抗體，其中 4.7% 屬中和抗體。Romosozumab 抗體的產生，會造成較低的 romosozumab 血清濃度 *[參見臨床藥理學(12.3)]*。Romosozumab 抗體的產生與 EVENITY 的療效或安全性的改變無關。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

<u>風險摘要</u>
EVENITY 並未核准用於有生育能力的女性。在動物生殖試驗中，在器官形成期每週給予懷孕大鼠 romosozumab 超過 32 倍的臨床暴露劑量，會導致子代骨骼異常。在交配前到哺乳結束期間給予大鼠 romosozumab 1.5 至 56 倍的人體預期暴露劑量，會導致子代的股骨骨質密度及/或骨內皮質周圍小幅或微幅減少 *[參見資料]*。

<u>資料</u>
動物研究資料
Romosozumab 的生殖及發育作用是以一項大鼠的初步及確定性胚胎胎兒發育試驗、一項合併生育能力和胚胎發育試驗、及一項產前及產後發育試驗進行評估。

所有的大鼠生殖毒性試驗中，75 窩的仔鼠中有 1 窩出現包括併趾和多趾的骨骼畸形，此窩仔鼠的親代大鼠於每週皮下注射 romosozumab 300 毫克/公斤的劑量 (根據濃度-時間曲線下面積 [AUC] 比較結果，至少相當於人體每月皮下注射 210 毫克之臨床暴露量的 32 倍)。

雌性大鼠自同居前 6 週開始，直到交配和哺乳期間，每週接受 romosozumab 10、60 或 300 毫克/公斤的劑量 (根據 AUC 比較結果，相當於每月皮下注射 210 毫克之臨床暴露量的 1.5、19 或 56 倍)，其子代的股骨膜和骨內皮質週長出現微幅減少。300 毫克/公斤的劑量 (相當於預期

臨床暴露量的 56 倍) 導致皮質厚度增加，60 毫克/公斤及 300 毫克/公斤的劑量 (相當於預期臨床暴露劑量 19 倍及 56 倍) 則導致股骨幹骺端的骨質密度微幅降低。

8.2 哺乳

風險摘要
EVENITY 並未核准用於具生育能力的女性。在動物試驗中，懷孕大鼠自同居前 6 週到交配和哺乳期間，每週接受 romosozumab 10、60 或 300 毫克/公斤的劑量 (根據 AUC 比較結果，相當於每月皮下注射 210 毫克之臨床暴露量的 1.5、19 或 56 倍)，產後第 21 天，子代的 romosozumab 血清濃度呈現劑量依賴關係，介於母體暴露量 0.01 倍至 2.4 倍之間，依妊娠期和/或哺乳期的暴露量而異。

8.4 兒童之使用

對於兒科病人的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在臨床試驗中，使用 EVENITY 治療的 6544 名停經後骨質疏鬆女性，其中有 5234 人 (80%) 為 65 歲及大於 65 歲，2390 人 (37%) 為 75 歲及大於 75 歲。在這些病人與較年輕的病人之間，並未發現安全或療效方面的整體性差異，在其他見於報告的臨床經驗中也未發現較年長與較年輕的病人之間有治療反應的差異，但不能排除某些較年長的病人較為敏感。

8.6 肝功能不全

目前尚無任何臨床研究評估過肝功能不全之影響。

8.7 腎功能不全

腎功能不全的病人無需調整劑量。

重度腎功能不全 (根據 MDRD 公式估計的腎絲球過濾率 [eGFR] = 15 ~ 29 mL/min/1.73 m^2) 或正在接受透析的病人，發生低血鈣的風險較高 *[參見禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.3) 和不良反應 (6.1)]*。重度腎功能不全或正在接受透析治療的病人，應監測血鈣濃度並適量補充鈣質與維生素 D。

11 說明

Romosozumab 是以哺乳類細胞株 (中國倉鼠卵巢) 所產生的人類化單株抗體 (IgG2)，利用重組 DNA 技術結合並抑制抑硬素 (sclerostin)。Romosozumab 分子量約為 149 kDa。

EVENITY (romosozumab) 注射液為無菌、無防腐劑、透明至半透明狀、無色至淡黃色的皮下注射溶液，裝於單次使用預充針筒內。

需要施打兩支 105 mg/1.17 mL 單次使用預充針筒以達到 EVENITY 的建議劑量 210 毫克 *[參見劑量與用法 (2.1)]*。每 1.17 毫升單次使用預充針筒溶液含有 105 毫克的 romosozumab、acetate (3.8 毫克)、calcium (0.61 毫克)、polysorbate 20 (0.07 毫克) 及 sucrose (70 毫克) 於注射用水 (USP) 中，並以 sodium hydroxide 將 pH 值調整至 5.2。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

EVENITY 可抑制抑硬素 (sclerostin)，抑硬素為骨代謝的調節因子。EVENITY 可增加骨生成，小幅減少骨吸收。動物試驗顯示，romosozumab 藉由刺激成骨細胞活性，刺激骨小樑和皮質骨表面的新骨生成，而增加骨小樑和皮質骨的骨質，並改善骨骼結構及強度 *[參見非臨床毒理學 (13.2) 和臨床試驗 (14.1)]*。

12.2 藥效學

患有骨質疏鬆症的停經後女性，使用 EVENITY 可提高骨生成標記第 1 型前膠原蛋白氮端前胜鏈 (P1NP) 的濃度，開始治療 2 週後，相較於安慰劑組，EVENITY 組的 P1NP 濃度最大增幅約為 145%，第 9 個月時降回至與安慰劑組相同，第 12 個月時約低於基準點 15%，也低於安慰劑組的濃度變化。

EVENITY 可降低骨骼吸收標記第 1 型骨膠原蛋白碳末端肽鏈 (CTX) 的濃度，開始治療 2 週後，相較於安慰劑組，EVENITY 組的最大降幅約為 55%。CTX 的濃度維持在低於安慰劑組濃度的範圍內，第 12 個月時，CTX 濃度比安慰劑組的濃度變化低約 25%。

停用 EVENITY 後，P1NP 在 12 個月內恢復至基準點濃度；CTX 在 3 個月內增加至高於基準點濃度，到第 12 個月恢復至基準點濃度。

12.3 藥物動力學

健康受試者接受單劑 210 毫克之 EVENITY 後，體內 romosozumab 最大血清濃度 (C_{max}) 為 22.2 (5.8) mcg/mL，AUC 為 389 (127) mcg*day/mL [前述數值以 ” 平均值 (標準差)” 呈現]。每月接受一次 210 毫克劑量的停經後女性，可在第 3 個月時達到藥物穩定狀態濃度，而第 3、6、9 和 12 個月的 romosozumab 波谷血清濃度範圍之平均值介於 8 至 13 mcg/mL。

Romosozumab 具非線性的藥物動力學特性，即暴露量的增幅大於劑量增加的比例 [例如：當皮下注射劑量增幅 100 倍 (0.1 毫克/公斤 ~ 10 毫克/公斤；相當於核准用於 70 公斤女性建議劑量的 0.03 倍 ~ 3.3 倍) 時，AUC_{inf} 增加了 550 倍]。

<u>吸收</u>
達到 romosozumab 最高濃度 (T_{max}) 的時間為 5 天 (中位數；範圍：2 ~ 7 天)。

<u>分佈</u>
穩定狀態下，分佈體積之估計值約為 3.92 公升。

<u>排除</u>
Romosozumab 具非線性藥物動力學特性，隨著劑量的增加，藥物清除率隨之降低。當皮下注射一劑 3 毫克/公斤 (70 公斤女性的核准建議劑量) 的 romosozumab，全身清除率 (CL/F) 的估計平均值為 0.38 毫升/小時/公斤。每 4 週皮下注射一劑 3 毫克/公斤的 romosozumab (70 公斤女性的核准建議劑量)，共注射 3 劑後，平均有效半衰期 ($t_{1/2}$) 為 12.8 天。

<u>代謝</u>
目前尚未完全瞭解 romosozumab 的代謝途徑。因 romosozumab 為人類化 IgG2 單株抗體，故預期會經由與內生性 IgG 相似的分解代謝路徑，降解為小分子胜肽及胺基酸。

影響藥物動力學的抗藥抗體生成
抗 romosozumab 抗體的生成會造成 romosozumab 血清濃度降低。抗 romosozumab 抗體會使 romosozumab 平均濃度降低高達 22%。而中和抗體的產生更會使 romosozumab 平均濃度降低高達 63% *[參見不良反應 (6.2)]*。

特殊族群
不同年齡 (20 至 89 歲)、性別、種族、疾病狀態 (低骨量或骨質疏鬆)、曾暴露於 alendronate 或腎功能不全 [包括需要透析之末期腎病 (ESRD)]，目前尚未觀察到此些因素對 romosozumab 的藥物動力學造成具臨床意義的影響差異。尚不需透析之 ESRD 對 romosozumab 藥物動力學的影響尚不清楚。

體重
Romosozumab 的暴露量會隨體重的增加而降低。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性
在大鼠致癌性試驗中，針對 8 週至 98 週齡的 Sprague-Dawley 大鼠，每週一次皮下注射 3、10 或 50 毫克/公斤的 romosozumab，導致其全身性暴露量最大到相當於人體每月皮下注射 EVENITY 210 毫克之全身暴露量的 19 倍 (基於 AUC 的比較結果)。Romosozumab 促使劑量依賴的骨質增加作用，伴隨著骨小樑及皮質骨在所有劑量給予下造成的增厚現象。Romosozumab 不影響死亡率，也不會造成有意義增加雄性或雌性大鼠腫瘤的發生率。

致突變性
預期單株抗體不會改變 DNA 或染色體，因此並未評估突變誘發。

生育力損害
雄性和雌性大鼠皮下注射 romosozumab 的劑量最高達 300 毫克/公斤時 (基於 AUC 的比較結果，最大相當於人體每月皮下注射 EVENITY 210 毫克之全身暴露量的 56 倍)，並未觀察到對生育能力的影響。大鼠及食蟹猴每週皮下注射劑量最高達 100 毫克/公斤 (基於 AUC 的比較結果，最大分別相當於人體每月皮下注射 210 毫克之全身暴露量的 38 及 93 倍)，持續 6 個月，並未發生對於生殖器官的影響。

13.2 動物毒理學及藥理學

大鼠及猴子每週皮下注射最高達 100 毫克/公斤的 romosozumab，分別相當於人體每月皮下注射 EVENITY 210 毫克之全身暴露量的 38 及 93 倍 (基於 AUC 的比較結果)，在持續注射 26 週後，並未觀察到不良反應。

對切除卵巢的大鼠及猴子進行長達 12 個月的骨安全性試驗，每週給予一次 romosozumab 產生的暴露量範圍，基於 AUC 的比較結果，相當於人體每月給予 210 毫克之全身暴露量的 1 至 22 倍。Romosozumab 經由增加骨膜、皮質內及骨小樑表面的骨生成，以及減少骨小樑及皮質內表面的骨再吸收作用，進而增加骨質、改善海綿骨微結構及皮質骨的幾何結構。骨質增加與骨骼強度的增加顯著相關。大鼠及猴子接受劑量範圍為人類暴露量的 1 至 22 倍時，可以維持所有骨骼部位的骨品質，在人類暴露量的 19 至 22 倍時，可輕微改善脊椎的狀況。沒有證據發現礦化不足、類骨質蓄積或織狀骨形成的現象。

14 臨床試驗

14.1 治療停經後女性骨質疏鬆症

試驗 1 (NCT01575834) 為一項針對 55 至 90 歲 (平均年齡 71 歲) 之停經後女性，進行的隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，受試者的全髖關節和股骨頸骨質密度 (BMD) T 評分為低於或等於 −2.5。受試婦女經隨機分組後分別接受皮下注射 EVENITY (N = 3589) 或安慰劑 (N = 3591) 的治療，共 12 個月。基準點時，18% 的女性曾發生脊椎骨折。在 12 個月的治療期後，兩組女性皆轉換為開放標記的抗骨質吸收療法 (denosumab) 12 個月，初始治療仍維持盲性。所有女性病人每日皆補充 500 至 1000 毫克的鈣質及 600 至 800 國際單位的維生素 D。主要評估指標為第 12 個月及第 24 個月的新脊椎骨折發生率。

對骨折的影響
在 12 個月期間，相較於安慰劑，EVENITY 顯著降低新脊椎骨折發生率。此外，相較於由安慰劑轉換為 denosumab 的女性，第一年接受 EVENITY 並轉換為 denosumab 的女性，在第二年可持續顯著降低骨折風險 (參見表 2)。

表 2、試驗 1 中 EVENITY 對骨折發生率及骨折風險的影響

	發生骨折的女性比例		絕對風險降幅 (%) (95% CI)[a]	相對風險降幅 (%) (95% CI)[a]	p 值 [b]
第 12 個月	**安慰劑 (N = 3591)**	**EVENITY (N = 3589)**			
新脊椎骨折	1.8%	0.5%	1.3 (0.8, 1.8)	73 (53, 84)	< 0.001
第 24 個月	**安慰劑之後使用 Denosumab (N = 3591)**	**EVENITY 之後使用 Denosumab (N = 3589)**			
新脊椎骨折	2.5%	0.6%	1.9 (1.3, 2.5)	75 (60, 84)	< 0.001

N = 隨機分配的受試者人數
a. 絕對及相對風險差是基於 Mantel-Haenszel 法，依年齡及常見脊椎骨折分層而調整。
b. P 值是基於邏輯迴歸模型，依年齡及常見脊椎骨折分層而調整。

第 12 個月時，EVENITY 顯著降低臨床骨折的發生率 (綜合評估指標為有症狀的脊椎骨折及非脊椎骨折)。然而，這些臨床上的骨折，88% 為非脊椎骨折。在 EVENITY 和安慰劑治療的女性中，第 12 個月或第 24 個月的非脊椎骨折發生率並無統計顯著差異。

對 BMD 的影響
相較於安慰劑組，第 12 個月 EVENITY 組的腰椎、全髖關節及股骨頸 BMD 皆顯著增加。腰椎、全髖關節及股骨頸 BMD 的治療差異分別為 12.7%、5.8% 及 5.2%。

由 EVENITY 轉換為 denosumab 12 個月後，到第 24 個月 BMD 仍持續增加。由安慰劑轉換為 denosumab 的病人，BMD 也隨著接受 denosumab 治療而增加。由 EVENITY 轉換為 denosumab 的病人，與安慰劑轉換為 denosumab 的病人相比較，發現 EVENITY 組和安慰劑組在第 12 個月達到的 BMD 差異，皆可維持至第 24 個月。依基準點年齡、基準點 BMD 或地理區域分類的子群體中，沒有證據顯示對腰椎或全髖關節 BMD 的影響存在差異。

停用 EVENITY 後，如果未持續進行抗骨吸收治療，BMD 會在 12 個月內回到基準點左右的水準 *[參見適應症與用法 (1.2)]*。

骨骼組織學及組織形態測量學
針對 139 位患有骨質疏鬆症的停經後女性，在第 2 個月、第 12 個月及/或第 24 個月，取得總計 154 個穿腸骨棘 (transiliac crest) 骨骼切片檢體。所有取得的切片檢體，皆適合進行定性組織學評估，並有 138 個檢體 (90%) 適合進行完整定量組織形態測量學評估。定性組織學評估結果顯示，EVENITY 治療的女性在所有時間點都具有正常的骨骼結構及性質。並未發現任何織狀骨、礦化不足或骨髓纖維化的跡象。

在第 2 個月及第 12 個月進行檢體的組織形態測量學評估，比較 EVENITY 與安慰劑的療效 (EVENITY 組在第 2 個月有 15 個檢體、第 12 個月有 39 個檢體，安慰劑組在第 2 個月有 14 個檢體、第 12 個月有 31 個檢體)。第 2 個月時，接受 EVENITY 治療的女性，小樑骨和皮質骨表面的骨生成組織形態測量學指數上升。除了對骨生成的影響，另外還伴隨骨骼再吸收指數下降。在第 12 個月，骨生成及骨骼再吸收指數皆隨 EVENITY 下降，而骨量、骨小樑和皮質骨厚度增加。

試驗 2 (NCT01631214) 為一項針對 55 至 90 歲 (平均年齡 74 歲) 之停經後女性，進行的隨機分配、雙盲、alendronate 對照試驗，受試者的全髖關節和股骨頸骨質密度 (BMD) T 評分為低於或等於 −2.5，並曾發生一次中度或重度脊椎骨折或兩次輕度脊椎骨折；或全髖關節或股骨頸 BMD T 評分低於或等於 −2.0，並曾發生兩次中度或重度脊椎骨折，或有近端股骨骨折病史。受試女性 (1:1) 隨機分配，在 12 個月期間分別接受 EVENITY 每個月一次皮下注射 (N = 2046) 或 alendronate 每週一次口服 70 毫克 (N = 2047)，並每天補充 500 至 1000 毫克的鈣質及 600 至 800 國際單位的維生素 D。在 12 個月的治療期後，兩組女性皆轉換為使用開放標記 alendronate 每週 70 毫克，初始治療仍維持盲性。

本試驗為事件驅動試驗，共同主要療效評估指標為第 24 個月形態測量上的脊椎骨折發生率，以及主要分析期間，臨床上發生第一次骨折的時間；至少 330 名受試者在臨床上發生骨折，且所有受試者皆完成 24 個月的門診後，主要分析期即結束。臨床骨折為非脊椎骨折和有症狀脊椎骨折的綜合評估指標。

對骨折的影響
在 24 個月期間，EVENITY 顯著降低新脊椎骨折發生率 (參見表 3)。

表 3、試驗 2 中 EVENITY 對新脊椎骨折發生率的影響

	發生骨折的女性比例 (%)		風險差		p 值 [b]
	僅 Alendronate (N = 2047)	**EVENITY 後接續 Alendronate (N = 2046)**	**絕對風險下降 (%) (95% 信賴區間)[a]**	**相對風險下降 (%) (95% 信賴區間)[a]**	
24 個月期間新脊椎骨折發生率	8.0%	4.1%	4.0 (2.5, 5.6)	50 (34, 62)	< 0.001

N = 隨機分配的受試者人數
[a] 絕對及相對風險差是基於 Mantel-Haenszel 法，依年齡層、基準點全髖關節 BMD T 分數 (≤ -2.5, > -2.5) 及基準點有無嚴重脊椎骨折而調整。
[b] P 值是基於邏輯迴歸模型 (新脊椎骨折)，依年齡層、基準點全髖關節 BMD T 分數及基準點有無嚴重脊椎骨折而調整。

截至主要分析期結束時，EVENITY 顯著降低病人發生臨床骨折的風險 (參見表 4)。本試驗為事件驅動試驗，追蹤期間依受試者而異，主要分析期的受試者追蹤時間中位數為 33 個月。主要分析期間，發生非脊椎骨折的受試者中有 83% 為臨床骨折。

表 4、試驗 2 中 EVENITY 對臨床骨折風險的影響

	發生骨折的女性比例 (%)[a]		危險比 (95% 信賴區間)[c]	p 值 [c]
	僅 Alendronate (N = 2047)	**EVENITY 後接續 Alendronate (N = 2046)**		
主要分析期臨床骨折發生率 [b]	13.0%	9.7%	0.73 (0.61, 0.88)	< 0.001

N = 隨機分配的受試者人數

[a.] % = 主要分析期發生臨床骨折的受試者人數/N*100%，追蹤期間依受試者而異。

[b.] 確認至少有 330 名受試者發生臨床骨折事件，且所有受試者皆完成 24 個月的門診後，主要分析期即結束。主要分析期的追蹤時間中位數為 33 個月。

[c.] 危險比及 P 值是基於 Cox 比例風險模型，依年齡層、基準點全髖關節 BMD T 分數及基準點有無嚴重脊椎骨折而調整。

相較於單獨使用 alendronate，在 EVENITY 之後使用 alendronate，仍可於主要分析期觀察到非脊椎骨折風險顯著降低 (追蹤時間中位數 33 個月)，危險比為 0.81 (95% CI: 0.66, 0.99; p = 0.04)。

對骨密度 (BMD) 的影響

相較於 alendronate，第 12 個月時 EVENITY 組的腰椎、全髖關節、股骨頸 BMD 顯著增加。腰椎、全髖關節及股骨頸 BMD 的治療差異分別為 8.7%、3.3% 及 3.2%。

相較於單獨使用 alendronate，接受 EVENITY 治療 12 個月後轉換為 alendronate 治療 12 個月，BMD 顯著增加。相較於 alendronate 組，觀察到 EVENITY 組第 12 個月增加的 BMD 可持續至第 24 個月。第 24 個月時，腰椎、全髖關節及股骨頸 BMD 的治療差異分別為 8.1%、3.8% 及 3.8%。

依基準點年齡、基準點 BMD 或地理區域分類的子群體中，沒有證據顯示對腰椎或全髖關節 BMD 的影響存在差異。

16 包裝規格/貯存與操作

16.1 包裝規格

EVENITY (romosozumab) 注射液為透明至半透明狀、無色至淡黃色的皮下注射溶液，裝於單次使用預充針筒內。

每支單次使用預充針筒的注射量為 1.17 毫升，含有 105 毫克 EVENITY。使用兩支 105 毫克/1.17 毫升的 EVENITY 預充針筒連續注射兩劑，以注入完整劑量 210 毫克。

- 包裝盒內含兩支 105 毫克/1.17 毫升單次使用預充針筒。

預充針筒並非天然橡膠製成。

16.2 貯存與操作

- 使用原包裝盒，將 EVENITY 冷藏於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)，並應避光。切勿冷凍。切勿搖晃。
- 若從冰箱取出後，EVENITY 可裝在原本包裝盒內儲存於室溫 25°C (77°F)，必須在 30 天內使用。若未在 30 天內使用，請丟棄 EVENITY。
- 請勿讓 EVENITY 曝露於高於 25°C (77°F) 的溫度。

17 病人諮詢須知

請告知病人應詳閱食品藥物管理署核准的病人仿單 (病人用藥說明書)。

心臟嚴重不良事件
請告知病人，如果出現心肌梗塞或中風的表徵或症狀，應立即就醫 *[參見警語框、警語及注意事項 (5.1) 和不良反應 (6.1)]*。

過敏反應
請告知病人，如果出現過敏反應的表徵或症狀，包括血管性水腫、多形性紅斑、皮膚炎、皮疹及蕁麻疹，應立即就醫 *[參見警語及注意事項 (5.2) 和不良反應 (6.1)]*。

補充鈣質及維生素 D，以預防低血鈣
請告知病人每日補充鈣質及維生素 D 以降低低血鈣的風險。請告知病人，如果出現低血鈣症的症狀，應立即就醫 *[參見劑量與用法 (2.1)、警語及注意事項 (5.3) 和不良反應 (6.1)]*。

顎骨壞死
請告知病人，在使用 EVENITY 治療期間應維持良好的口腔衛生，並告知牙醫在接受牙科治療前已使用了 EVENITY *[參見警語及注意事項 (5.4) 和不良反應 (6.1)]*。

非典型股骨骨折
請告知病人，如果出現非典型股骨骨折的表徵及症狀，包括大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛，應向醫師通報 *[參見警語及注意事項 (5.5) 和不良反應 (6.1)]*。

EVENITY® (romosozumab)

製造廠: Patheon Italia S.p.A.
製造廠址: Viale G.B.Stucchi, 110-20900 Monza (MB), Italy

包裝廠: Amgen Manufacturing, Limited
包裝廠址: State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060

藥商: 台灣安進藥品有限公司
地址: 台北市信義區松仁路 100 號 13 樓之 1、之 2

修訂日期: Mar 2021
版本: TWEVEPI02