

致醫療照護專業人員函

2020 年 6 月

主旨：Smyraf® (peficitinib) 施覓福®膜衣錠的重要安全資訊

致親愛的醫療照護專業人員：

Smyraf® (peficitinib) 施覓福®膜衣錠已於中華民國 109 年 05 月 21 日獲得台灣食品藥物管理署(TFDA)核准登記。本藥為 Janus 激酶(JAK)抑制劑，Smyraf 合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，適用於治療患有中度至重度活動性類風濕性關節炎，且對至少一種傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。Smyraf 與 methotrexate 併用，經 X 光檢查顯示可減緩疾病造成的關節結構性受損。本藥應用於先前接受過至少一種抗風濕藥(包括 methotrexate)治療，但顯然仍有疾病相關症狀的病人。由於免疫抑制作用增加可能導致感染風險增加，本藥不可與生物製劑，或強效免疫抑制劑如其他 JAK 抑制劑併用(局部用產品除外)。Smyraf 的建議劑量為 150mg 每天一次。根據病人的情況，劑量可以是 100 mg。

台灣安斯泰來製藥股份有限公司希望藉此信函告知您關於 Smyraf® (peficitinib)的重要安全資訊。

TFDA 規定必須針對 Smyraf 進行風險管理計畫，以確保此藥物的效益超越其潛在風險。

請務必向病人說明使用 Smyraf 治療的相關風險，在適當情況下，也應向其照顧者說明。

Smyraf® (peficitinib)的警語與注意事項

血液異常

嗜中性白血球減少及淋巴球減少

臨床試驗曾有嗜中性白血球減少及淋巴球減少的案例通報。嗜中性白血球及淋巴球減少可能導致感染風險增加。因此開始 Smyraf 治療前應進行血液學檢查。如果發現嗜中性白血球計數低於 500/mm³、淋巴球計數小於 500/mm³ 的病人不得開始 Smyraf 治療。開始 Smyraf 治療後，應定期進行血液學檢查。若發現以下情況應停止治療直到數值回復。

- 嗜中性白血球計數低於 1000/mm³ 不建議使用本藥。嗜中性白血球計數介於 500/mm³ 至 1000/mm³ 的病人，應停止治療直到數值超過 1000/mm³
- 淋巴球計數小於 500/mm³ 的病人，應停止治療直到淋巴球計數超過 500/mm³

血紅素降低

臨床試驗曾有貧血的案例通報。因此開始 Smyraf 治療前應進行血液學檢查。血紅素水平低於 8 g/dL 的病人不可開始使用本藥。開始使用本藥治療後，應定期測量血紅素水

平；對於血紅素水平低於 8 g/dL 的病人，則應停止治療直到血紅素水平回升至正常水平。

嚴重感染

病人接受 Smyraf 治療可能使感染率升高。治療期間應密切監測新感染或感染惡化的發生。臨床試驗曾有嚴重感染的報告包括敗血症、肺炎、黴菌感染和其他伺機性感染，因此應指導病人若出現發熱和不適等症狀要立即就醫。若在使用本藥期間出現嚴重感染，應停用本藥並立即採取措施，在感染得到控制之前，不可恢復治療。

結核病

在開始 Smyraf 治療前，應先接受完整結核病篩檢評估。若為活動性結核病人者應先接受標準結核病藥物治療，暫不得使用 Smyraf。若為潛伏結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療，時間須持續達 9 個月。有結核病史、疑似感染肺結核病人的病人，原則上，在開始使用本藥前，應與具有感染管理(包括結核病)專業知識的合格醫師合作，進行適當的抗結核治療。對於使用類似藥物而結核菌素皮膚試驗結果為陰性的病人，應注意結核病症狀的發展。

- (1) 每位病患必須接受結核病風險評估(Tuberculosis risk assessment 或簡稱 TB risk assessment)，包括過去曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀 (signs and symptoms of TB infection)、結核病人接觸史、目前正在使用免疫抑制調節藥品 (current immunomodulator drugs)、理學檢查、結核菌素皮內測試 (Tuberculin Skin Test, TST)、胸部 X 光檢查 (Chest X Ray, CXR) 等以排除活動性結核病 (含肺外結核) 或潛伏結核感染 (Latent TB infection, LTBI) 的可能性。
- (2) 為了提高潛伏結核感染暨肺外結核感染篩選成效，宜加作 Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)。
- (3) 活動性結核病 (含肺外結核) 患者，不可使用 Smyraf，需通報法定傳染病並接受完整抗結核病藥物治療，與結核病專家密切合作，確保治療之正確性及有效性。
- (4) 潛伏結核感染病人需接受 9 個月 isoniazid (INH) 治療，再開始使用 Smyraf。相關治療請參照疾病管制署出版之結核病診治指引最新版。
- (5) 結核病人常以肺外結核為發病徵狀，臨床表現多樣化，有賴臨床醫師提高警覺，以臨床症狀和理學檢查小心追蹤，即使是懷疑肺外結核，仍應完整評估肺內結核及完成相關流程。只要有任何結核病的懷疑，即須及時安排適當檢查，並以組織病理暨培養來診斷肺外結核。
- (6) 如臨床懷疑有活動性疾病，但檢體耐酸性塗片為陰性，可做結核菌核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test, NAA test)，執行聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 可提早診斷或排除活動性疾病。
- (7) 對胸部 X 光疑似纖維化肺結核病灶者，如未曾接受過完整抗結核治療，建議仍應採集痰液進行結核菌檢查，以排除活動性結核病的可能性，並由結核病專家綜合判斷後續治療方式。
- (8) 病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方 Smyraf。在治療期間，所有病人都應監視是否發生活動性 TB 或是 TB 再復發，應每六個月追蹤一次胸部 X 光 (CXR)，

和每一年追蹤一次 IGRA 或 TST。有任何結核病的懷疑時，及時安排適當的檢查，並會診結核病專家。

病毒再活化

帶狀皰疹

臨床試驗曾通報皰疹病毒再活化(帶狀皰疹等)的案例。相較於安慰劑組，病人接受 peficitinib 治療發生帶狀皰疹之風險較高，但其發生率與其他類風濕性關節炎藥物相似。曾有報告指出，患有類風濕性關節炎的病人發生帶狀皰疹的機率較非類風濕性關節炎的病人高，且亞洲人的類風濕性關節炎病人發生帶狀皰疹的機率也較高加索人高。因此應指導病人，若出現帶狀皰疹症狀和徵候則須就醫，如果病患發生帶狀皰疹，應中斷 Smyraf 治療，直到症狀解除。

病毒性肝炎再活化

在開始 Smyraf 治療之前，應依照臨床指引，篩檢病毒性肝炎。有活動 B 型肝炎及 C 型肝炎病人不宜使用 Smyraf。B 型肝炎病毒(HBV)帶原者或有 B 型肝炎病史(HBs 抗原陰性、HBc 或 HBs 抗體陽性)的病人使用抗風濕生物製劑或 JAK 抑制劑治療，曾有 HBV 重新活化之報告。在開始使用 Smyraf 之前，應評估病人先前感染 HBV 的證據。對於 HBV 帶原者或有 HBV 感染史並且接受本藥的病人，接受本藥治療期間應密切監測其 HBV 感染再活化的徵候和症狀，例如監測肝功能試驗值、肝炎病毒標誌以及 HBV-DNA；如果偵測到 HBV-DNA，建議諮詢肝臟專科醫師，判定是否有必要中斷治療。

血脂異常

病人接受 peficitinib 治療相較於安慰劑組，血脂升高的發生率較高，這與其他 JAK 抑制劑顯示出相似的趨勢。大多數患者可以經由 Statin 的治療獲得控制。病人在開始使用本藥治療後，應定期監測脂質檢驗值。如果臨床上認為有必要，應考慮給予血脂異常藥物和其他適當措施。須留意可能發生脂質檢驗值異常的現象，例如總膽固醇、LDL 膽固醇和 HDL 膽固醇增加。

惡性腫瘤

使用 Smyraf 治療的病人曾有罹患惡性腫瘤如惡性淋巴瘤、實體腫瘤的報告，但與本藥的關係尚未確立。臨床研究分析顯示 peficitinib 組的惡性腫瘤發生率與安慰劑組無顯著差異。考量類風濕性關節炎病患得到惡性腫瘤(含淋巴瘤)的風險會升高，而免疫調節藥物可能升高惡性腫瘤(含淋巴瘤)的風險，因此使用 Smyraf 治療期間應持續注意惡性腫瘤的發展。

胃腸穿孔

曾有不到 1% 的臨床試驗受試者(0.3%)通報過胃腸穿孔。如果發現任何異常結果，應停用本藥，並以腹部 X 光，CT 等檢查對病人進行充分的追蹤，並採取其他適當措施。

間質性肺炎

曾有不到 1% 的臨床試驗受試者(0.3%)通報過間質性肺炎。然而臨床研究分析顯示間質性肺炎的發生率在 peficitinib 組與安慰劑組無顯著差異。由於間質性肺炎在類風濕性關節炎病人中經常被觀察到。在常規病人處置時，應留意發熱和呼吸道症狀如咳嗽和呼吸困難。如果發現任何異常結果，應立即進行如胸部 X 光檢查，胸部 CT 檢查和測量血液氣體等檢查，並應停用本藥。

肝功能障礙

病人接受 Smyraf 治療可能發生肝功能障礙伴隨 AST、ALT 之升高。在常規病人處置時，如果發現任何異常結果，則應暫時中斷 Smyraf 直到排除此項診斷為止。Peficitinib 沒有使用於嚴重肝功能不全的病人的研究，因此不建議使用於嚴重肝功能不全的病人。Smyraf 應慎用於有中度肝功能不全的病人，例如，以 50 mg 每天一次的劑量開始用本藥治療。

動靜脈栓塞

曾有病患在接受其他 JAK 抑制劑後發生動靜脈栓塞的報告，例如深部靜脈栓塞 (DVT) 和肺栓塞 (PE)。因此，Smyraf 應謹慎使用於有動靜脈栓塞危險因子的病患，例如老年人、肥胖、有靜脈栓塞病史或因手術無法活動自如的病人。治療期間應監測動靜脈栓塞的相關症狀，如果疑似症狀發生，應暫停 Smyraf 的治療，且病人應立即接受相關評估及處理。

本函並未能完整說明使用 Smyraf 的相關風險。隨函附上藥品仿單及用藥指引。若有任何疑問，或欲獲取更詳細的資訊，請撥打(02) 2507-5799 聯絡台灣安斯泰來製藥股份有限公司醫學事務部門。

通報不良事件

在此提醒醫療照護專業人員若發現任何疑似使用 Smyraf 有關的不良反應必須主動通報台灣安斯泰來製藥股份有限公司及衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心。

- 請撥打(02) 2507-5799 或透過 tw-safety@tw.astellas.com 聯絡台灣安斯泰來製藥。
- 請撥打(02) 2396-0100 或透過 <https://adr.fda.gov.tw> 向衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心通報副作用。

敬祝 醫安

醫學事務部部長 謝蔚儒 Ann Hsieh

台灣安斯泰來製藥股份有限公司