

美芬太[®]
藥品風險管理計畫書

MAYZENT[®]
Risk Management Plan

中文名	美芬太 [®]
英文名	Mayzent [®]
成分	Siponimod
劑型	錠劑
劑量	0.25mg, 2mg
Local RMP version number	4.1
Related EU RMP version number	6.1
Version date	12-Dec-2023
廠商名	台灣諾華股份有限公司

機密文件

未經諾華公司同意不得使用、複製或揭露

內容

壹. 產品基本資料

貳. 計畫目的

參. 方法

一、醫療人員風險溝通計畫(Communication Plan)

二、病人用藥指引(Medication guide)

三、特殊風險預防措施

肆. 藥品風險管理計畫追蹤報告

一、定期報告

二、執行計畫之成效評估

三、報告檢送時間

伍. 參考文件

壹、產品基本資料

中文品名：美芬太 0.25 毫克膜衣錠 & 美芬太 2 毫克膜衣錠
英文品名：Mayzent 0.25mg film coated tablets & Mayzent 2mg film coated tablets
成分：Siponimod
藥理分類：選擇性免疫抑制劑
適應症：成人次發進展型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)
劑型：錠劑
劑量：0.25 毫克 & 2 毫克
廠商名：台灣諾華股份有限公司

貳、計畫目的

由於 MAYZENT (包含 0.25mg 及 2mg) 用以治療次發進展型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)，伴隨部分已知與潛在風險，因此台灣諾華股份有限公司 (以下簡稱本公司) 擬有此份藥品風險管理計畫書，希望能達到提醒、警示醫療人員與病人使用 MAYZENT 可能產生之利益、風險及服用藥物後之注意事項，以期降低副作用發生率與發生副作用時應採取之適當措施，保障病人用藥安全。

總公司依據最新版本 PSUR 更新 EU RMP 之相關安全性資料，為因應 EU RMP 更新，同步變更此版風險管理計畫內容。變更重點包含 Mayzent 醫療人員溝通計畫 (Physician's checklist) 之治療期間全血計數評估及劑量調整，進行性多病灶白質腦症 (PML) 症狀及處置以及病人衛教資料 (病人與照護者指引) 中關於治療期間之血球計數監測、感染的表徵和症狀之風險訊息等。

參、方法

針對使用 MAYZENT 相關資訊、用藥風險與臨床試驗資料中不良事件發生機率，已詳細記載於藥品仿單中供病人或醫療人員查閱，本公司另擬有下列執行措施協助病人及醫療人員增進對 MAYZENT 治療的認識以早期預防發生嚴重風險。

一、醫療人員風險溝通計畫 (Communication Plan)

(一) 採用理由：

醫療人員溝通計畫協助告知醫療人員使用 MAYZENT 所可能產生之風險，用藥所需之相關追蹤檢測，提供醫療人員於處方藥物前、處方藥物中以及完成治療後須評估及注意之相關資訊，以確保病人用藥安全性。

活動性病毒性肝炎 (如：B 型肝炎及 C 型肝炎) 與活動性肺結核在台灣為重要傳染病，亦為 MAYZENT 臨床試驗受試者排除條件，MAYZENT 應用於治療合併有上述疾病之病人其風險仍未知，因此，此類疾病亦加入醫療人員風險溝通計畫內容中。

此計畫相關教育訓練資料係藉由業務代表親自交付與溝通，以期增進醫療人員對於 MAYZENT 處方的重點風險注意。

醫療人員風險溝通計畫 (Communication Plan) 之內容並非用以取代仿單，詳細安全性資料請參閱仿單。

(二) 執行面:

本公司將發放以下兩種風險管理教育訓練資料作為主要溝通計畫內容。

風險管理教育訓練資料一：醫療人員用藥評估表 (Physician's Checklist)，藉由業務代表親自交付給醫師的方式，以期增強醫師警覺性，經由諾華同仁與醫師之互動，視情況蒐集醫師回饋意見與通報藥物不良事件；亦視需求安排諾華醫藥學術同仁拜訪解說。

因應疫情及數位轉型為確保病人及/或其照護者能於不延遲的狀況下取得衛教資料，亦可透過其他多元管道，例如：郵寄、電子郵件、傳真等，不限於上述舉例。

因考量活動性病毒性肝炎 (如:B 型肝炎及 C 型肝炎) 與活動性肺結核在台灣之風險管控之重要性，本公司將活動性病毒性肝炎 (如:B 型肝炎及 C 型肝炎) 與活動性肺結核列為 MAYZENT 之處方禁忌症，亦加入醫療人員風險溝通計畫 (Communication Plan) 之醫療人員用藥評估表 (Physician's Checklist) 中，用以提醒醫療人員於處方之前審慎評估病人狀況。需於用藥前檢測病人是否具活動性病毒性肝炎 (如:B 型肝炎及 C 型肝炎) 或活動性肺結核，於用藥後也需定期追蹤監測。

1. 醫療人員用藥評估表(Physician's Checklist)重點內容節錄:

項目	風險相關提醒內容
處方禁忌症	• CYP2C9*3/*3 基因型 • 過去 6 個月曾有心肌梗塞、不穩定型心絞痛、腦中風、短暫性缺血性中風 (TIA)、代償不良之心臟衰竭而須住院，或是 NYHA 第 III 或第 IV 級心臟衰竭 • 第二度 Mobitz 第 II 型心臟房室傳導阻斷、第三度心臟房室傳導阻斷或病竇症候群，除非病人裝有心律調節器並使用中 • 已知免疫不全症候群，或有較高伺機性感染風險的病人，包括免疫不全病人(包括正在接受免疫抑制劑治療或前次治療產生的免疫抑制) • 嚴重的活動性感染，包括急性與慢性活動性感染(例如: 肝炎，肺結核)
MAYZENT 治療前評估	• 需確認是否具活動性肺結核 • 需確認是否具 B 型肝炎或 C 型肝炎活動性感染

	• CYP2C9 基因型判定 • 全血球計數與肝功能檢測 • 眼底評估(包括黃斑部) • 心臟評估(包括心電圖)，部分病人應諮詢心臟專科醫師並執行第一劑監測 • 水痘帶狀皰疹病毒(VZV)抗體 • 目前或先前用藥，例如：抗腫瘤藥物、免疫抑制劑、心律不整或會減緩心跳的藥物 • 其他感染評估 • 具生育能力的女性必須驗孕，且結果須為陰性 • 皮膚檢測
MAYZENT 治療期間	• 需每年評估是否有結核病風險，並視情況進行相關檢驗 • 需每年評估是否有病毒性肝炎 (如：B 型肝炎及 C 型肝炎)風險，並視情況進行相關檢驗 • 需密切監測是否有感染表徵和症狀 (如：腦炎、腦膜炎或腦膜腦炎)，應及時診斷評估治療 • 追蹤全血球計數、肝功能檢測、心電圖 • 若視力有變化，不論任何病人都應接受眼底評估，患有糖尿病或葡萄膜炎病史的病人應定期接受追蹤(包括黃斑部)。 • 具生育能力的女性，於 Mayzent 治療期間與停藥後至少十天內，須執行有效的避孕措施。治療期間亦不建議哺乳。 • 每 6 至 12 個月進行一次皮膚檢測。長期治療應持續監測是否出現皮膚惡性腫瘤病灶。病人不應同時接受 UV-B 輻射或 PUVA 光化學治療。

風險管理之教育訓練資料二：有生育能力女性病人須知(Pregnancy Reminder Card for women of childbearing potential)，藉由業務代表交付予醫師，醫師再協助遞交予病人，提醒育齡婦女病人於處方 MAYZENT 前、使用中及停藥後需注意事項。

因應疫情及數位轉型為確保病人及/或其照護者能於不延遲的狀況下取得衛教資料，亦可透過其他多元管道，例如：郵寄、電子郵件、傳真等，不限於上述舉例。

(三) 醫療人員風險溝通計畫 (Communication Plan) 內容包含:

- 醫療人員用藥評估表(Physician's Checklist)附件 1-1
- 有生育能力女性病人須知(Pregnancy Reminder Card for women of childbearing potential)附件 1-2

二、病人用藥指引(Medication Guide)

(一) 採用理由:

病人用藥指引 (Medication Guide) 以較為淺顯易懂的內容告知病人使用 MAYZENT 須注意之重要訊息如: MAYZENT 治療疾病簡介、用藥劑量、可能發生之副作用、潛在風險包含懷孕相關指引以及相關預防性定期檢查, 期望藉此讓病人了解使用 MAYZENT 之風險與效益, 並有利於風險早期發現及尋求後續醫療追蹤與處置。

(二) 執行面:

1. 方法一: 經由業務代表親自遞交病人與照護者指引 (Patient and Caregiver guide) 至醫師, 再轉交給病人/照護者。

因應疫情及數位轉型為確保病人及/或其照護者能於不延遲的狀況下取得衛教資料, 亦可透過其他多元管道, 例如: 郵寄、電子郵件、傳真等, 不限於上述舉例。及/或

2. 方法二: 「病人與照護者指引」隨藥品配送至醫院藥局, 經由藥師發藥時一起提供, 增加病人對於該藥物使用與處方上的風險留意。

3. 須注意醫療機構「病人與照護者指引」之數量, 並適時補足。

(三) 病人用藥指引 (Medication Guide) 內容包含:

- 病人與照護者指引(Patient and Caregiver Guide)附件 2-1

三、特殊風險預防措施

(一) 採用理由:

由於開始 MAYZENT 治療後造成心跳下降;根據動物實驗結果, MAYZENT 也可能引起胎兒傷害, 故本公司針對以下兩項風險執行特殊風險預防措施, 其一為已知重要風險: 緩慢性心律不整與房室傳導遲滯, 其二為已知潛在風險: 對胎兒的風險。

(二) 執行面:

1. 緩慢性心律不整與房室傳導遲滯 Bradyarrhythmia (including conduction defects) during treatment initiation

1.1 具有某些既存心臟病況的病人須做第一劑監測

由於開始 MAYZENT 治療會導致心跳(HR)下降，建議有竇性心搏過緩[HR 低於每分鐘 55 下(bpm)]、第一或第二度[Mobitz 第 I 型] 房室傳導阻斷，或是有心肌梗塞或心臟衰竭病史的病人，根據仿單建議，應做第一劑監測至少 6 小時。

第一劑 6 小時監測

使用 MAYZENT 第一劑的地點，應具有能適當處置症狀性心搏過緩的設備。服用第一劑後的 6 小時內，每小時監測病人的脈搏與血壓，觀察有無心搏過緩的徵象與症狀。第 1 天觀察期結束時，取得這些病人的心電圖(ECG)結果。

6 小時監測期後的額外監測

如果經過 6 小時監測後有下列任何異常(即使並無症狀)，應持續監測直到異常解除：

- 用藥 6 小時後的心跳低於每分鐘 45 下(bpm)。
- 用藥 6 小時後的心跳為給藥後的最低心跳數值(尚未回升)，代表對心臟的藥效學作用尚未達到最大值。
- 用藥 6 小時後心電圖(ECG)顯示新出現的第 2 級以上房室傳導阻斷。

若用藥後出現心搏過緩、緩慢性心律不整(bradyarrhythmia)、傳導異常相關症狀、用藥後 6 小時心電圖(ECG)顯示新出現的第 2 級以上房室傳導阻斷或 QTc 間期大於或等於 500 msec，則須執行適當處置並持續監測心電圖(ECG)與生命徵象，即使無需藥物治療，仍應保持監測直到症狀解除；若需要藥物治療，則繼續夜間監測(monitored overnight)至隔日，並在服用第二劑後，重做一次 6 小時監測。

若考慮以 MAYZENT 治療對下列任一情況的病人，應照會心臟專科醫師的意見，判斷開始治療期間最為適當的監測策略(可能包括夜間監測)：

- 具有既存的心臟與腦血管病況
- 用藥前或 6 小時觀察期間有 QTc 間期延長、QT 延長的額外風險、或正接受已知帶有多發性心室性心律不整(torsades de pointes)風險的 QT 延長藥物。
- 正接受會減緩心跳或心臟房室(AV)傳導的藥物。

因廠商不宜涉及任何醫療行為，針對進藥醫院，本公司將協助提供醫療人員最新用藥資訊及第一劑心跳監測相關風險管理教育訓練資料，以確保醫療人員

瞭解此風險之管控。

2. 對胎兒的風險 Reproductive toxicity

MAYZENT 大約需要 10 天才能自體內排除，具有生育能力的女性在接受 MAYZENT 治療期間與停止治療後 10 天內，都應採取有效的避孕措施以避免懷孕。

本公司針對此風險，將胎兒風險加註於警語與注意事項，且亦準備風險管理教育訓練資料:有生育能力女性病人須知(Pregnancy Reminder Card for women of childbearing potential)交由醫師發給病人，加強提醒。

另外，對於使用 MAYZENT 治療期間意外懷孕或是 MAYZENT 停藥 10 天內懷孕之病人，如果本公司獲知且徵詢病人及醫師同意後，藥物安全監視部門將會執行懷孕追蹤至胎兒出生 12 個月為止。

肆、藥品風險管理計畫追蹤報告

一、 定期報告

本公司將依照衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)規定之時限，彙整本風險管控計畫之執行成效評估報告，提交審查，作為評估未來風險管理計畫策略之修訂與改善。若於執行期間有重大之安全事件或疑慮，亦應即時評估並採取適當之應對措施，並通報食藥署。

二、 執行計畫之成效評估

本計畫針對各項實施內容定期進行執行成效評估，訂定執行成效評估指標與評估方法。

三、報告檢送時間

上述第一至第五項執行成效將於 MAYZENT 上市滿兩年及五年時提出。若食藥署對藥品風險管理計畫追蹤報告之審查結果有額外要求追蹤報告次數及時間，亦另依食藥署函文檢送追蹤報告。

伍、參考文件

中文仿單

MAYZENT EU RMP version 6.1