

病人登錄風險管理計畫

藥品基本資料

中、英文品名：舒立瑞 Soliris® (eculizumab)

劑型：濃縮靜脈輸注液

劑量：300 毫克

藥商：台灣大昌華嘉股份有限公司

前言：

本病人登錄風險管理計畫書包含台灣使用舒立瑞的病人登錄計畫以及風險管理計畫

使用舒立瑞的病人登錄計畫：

- ❖ 對於在台灣使用舒立瑞治療的所有 PNH 病人及所有 aHUS 病人進行登錄，以追蹤病人使用舒立瑞的治療反應及特有的安全性評估
- ❖ 本風險管理計畫重點在提出有關舒立瑞的各種已存在或潛在的重要安全性問題。

已存在的重要風險包含：

- 腦膜炎球菌感染
- 嚴重感染
- 敗血症
- 趨黴菌感染
- 輸注反應
- 非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人因停藥引起嚴重的血栓性微血管病變(TMA)

潛在的重要風險包括：

- PNH 病人停藥後出現嚴重溶血
- PNH 病人出現惡性腫瘤或血液異常問題
- 免疫原性
- 母親有過舒立瑞暴露後，生下來的嬰兒出現嚴重感染

還有，將會監測下列目前欠缺的資訊：

- 舒立瑞用於孕婦與授乳婦

附加性風險管理措施包括：

藥品控管配送機制以降低腦膜炎球菌感染

提供給健康照護專業人員的資訊如下：

- 施打腦膜炎球菌疫苗
- 監測腦膜炎球菌感染的早期病徵
- 腦膜炎球菌感染
- 其他嚴重感染
- 停用舒立瑞後持續監測 PNH 疾病的各種病徵
- 非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人因停藥引起嚴重的血栓性微血管病變(TMA)
- 輸注反應

病人資訊 (衛教資訊)包含病人安全卡，病人訊息手冊 (PNH/aHUS)，家長訊息手冊(PNH/aHUS)

壹、計畫目的：

為符合衛生福利部法規要求，本病人登錄風險管理計畫概述執行措施以評估使用舒立瑞之特定風險。

- ❖ 病人登錄計畫目的為追蹤台灣每一位使用舒立瑞的 PNH 病人及每一位使用舒立瑞的 aHUS 病人之詳細臨

床療效與相關安全性的使用經驗，客觀評估病人對於藥品的療效，減少不良反應的風險。

❖ 風險管理計畫目的為提供有關使用舒立瑞的各種已確知或潛在的重要風險訊息，並提出將各個安全性風險降至最低的措施以達到：

- 限定腦膜炎球菌感染的發生及罹病率
- 減輕病人出現奈瑟氏腦膜炎菌感染、其他嚴重感染、麴黴菌感染以及敗血症的嚴重結果
- 減輕輸注反應的發生
- 監測 PNH 病人是否出現惡性腫瘤或血液異常
- 監測免疫原性
- 減輕 PNH 病人停用舒立瑞後嚴重溶血的出現
- 減輕 aHUS 病人停用舒立瑞後嚴重血栓性微血管病變(TMA)的出現
- 監測曾有過舒立瑞暴露的母親所生下的嬰兒是否有嚴重感染
- 監測舒立瑞用於孕婦與授乳婦

貳、方法：

使用病人登錄方法，資料收集評估後以符合舒立瑞病人登錄風險管理計畫。此風險管理計畫描述有關舒立瑞的重要已知風險和潛在安全考量，並提供方法以降低使用舒立瑞的風險。

❖ 病人登錄計畫：

計畫目的：本計畫目的為追蹤在台灣每一位使用舒立瑞的 PNH 病人及每一位使用舒立瑞的 aHUS 病人之詳細臨床療效與相關安全性的使用經驗，客觀評估病人對於藥品的療效，減少不良反應的發生。

收集藥物不良反應：

病人登錄計畫收集使用舒立瑞治療且完成登錄的病病人所經歷的藥品的不良反應，不限於下列幾項：

- 腦膜炎球菌感染
- 奈瑟氏淋球菌、肺炎球菌、流感嗜血桿菌以及各種莢膜性細菌感染所引起的嚴重後果
- 惡性腫瘤（實質固態瘤或血液科惡性疾病）
- 血栓事件

病人登錄計畫報告：

Alexion 會每年彙整所有使用舒立瑞的 PNH 病人及 aHUS 病人之使用評估表資料(見應用文件一及應用文件二)送署審查。

❖ 風險管理計畫：

藥物監視計畫包含例行性與附加性風險降低措施，目的在於減輕及/或監測舒立瑞的各種已存在或潛在的重要風險：

- 腦膜炎雙球菌感染
- 嚴重感染
- 敗血症
- 麴黴菌感染
- 輸注反應
- PNH 病人停用舒立瑞後出現嚴重溶血
- PNH 病人出現惡性腫瘤或血液異常
- 非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人因停藥引起嚴重的血栓性微血管病變(TMA)
- 免疫原性
- 監測曾有過 eculizumab 暴露的母親所生嬰兒的嚴重感染

也包括監測以舒立瑞治療的孕婦與授乳婦

-例行性藥物監視活動

Alexion 的藥物監視系統目的為落實販賣舒立瑞廠商的責任，在舒立瑞有安全疑慮時採取適當行動。Alexion 的藥物監視系統符合國際法規準則與台灣當地法規準則，主要目標為持續監測舒立瑞的利益/風險平衡。例行的藥物監視活動包括:

- 從醫療照護人員、監管機構、醫藥文獻以及消費者等收集自發性/徵收性個案安全報告 (簡稱 ICSR)，進行評估並快速回報衛生主管機構。
- 持續進行安全警訊處理計畫(包括警訊偵測、警訊分析與確認、評估與建議措施的優先順序)。
- 定期收集安全性報告。
- 評估將風險降至最低措施的成效。

舒立瑞安全資料的持續監測措施是由 Alexion 的全球藥物監視系統來執行，這些措施包括處理警訊、安全事件的評估、核心安全資訊的更新與收集相關安全報告的製備。

此外，還包括依 TFDA 核准仿單，在加框警語中註明已知重要的腦膜炎球菌感染風險。

Alexion 採用下列問卷取得相關安全資訊

特定副作用追蹤表

安全問題	特定報告與結果問卷
腦膜炎球菌感染	疑似/確認 腦膜炎球菌感染病例 問卷
有過 eculizumab 暴露的母親所生出的嬰兒得到嚴重感染 懷孕與授乳	懷孕報告與結果表/授 乳

特定報告與結果問卷的發放方法：

這兩份特定問卷為 Alexion 的例行性追蹤活動的一部分，對於收到的安全資訊進行追蹤。將問卷提供給醫療專業人員通報者，填寫完成後提供給 Alexion 藥物安全部門。

附加性風險最小化措施

風險管理包含了風險評估和風險最小化措施。

風險管理是評估藥品效益與風險是否達成平衡之整合過程，開發應用各種方法將風險最小化而仍保有藥效，評估風險管理之效益並在需要時更新風險管理計畫。

由 Alexion 所進行的附加風險最小化措施包括:

舒立瑞的藥品控管配送

舒立瑞藥品的配送經過控管。在台灣，Alexion 在取得腦膜炎球菌疫苗/預防性抗生素施打證明，才可配送舒立瑞。若病人在接種腦膜炎球菌疫苗不到 2 週就給予舒立瑞，則需要接受預防性抗生素治療直到接種疫苗後 2 週。

此控管步驟為病人登錄風險管理計畫的一部分，Alexion 代表會告知醫護專業人員此控管步驟。

風險管理教育計畫

Alexion 提供各種教材以教育醫療專業人員與病人/照顧者有關舒立瑞的重要安全注意事項。這些教材會被審查並隨著此藥品在台灣被核准的各項更新資訊一起更新。

台灣地區有發行下列教材:

- 醫師治療PNH準則
- 醫師治療aHUS準則
- PNH病人訊息手冊
- aHUS病人訊息手冊
- PNH家長訊息手冊
- aHUS家長訊息手冊
- 病人安全卡

一、 aHUS/PNH 病人訊息手冊(用藥指南)

採用理由

病人訊息手冊和病人安全卡會提供給處方醫師，協助醫師與病人進行藥品相關安全性考量的說明和討論，以降低用藥後之相關風險。

病人安全卡的大小剛好可放入皮夾內，方便病人隨身攜帶。卡片內容提到 eculizumab 會降低免疫系統對抗感染之能力,特別是需要立刻醫療處置的腦膜炎球菌感染。卡片上詳述感染病徵和症狀，並指示病人當這些病徵與症狀出現時，應立刻就醫。同時卡片上也有說明此病人正在接受舒立瑞治療並提供可以連絡上當地藥商或經銷商的電話號碼。

PNH 或 aHUS 病人訊息手冊是以較淺顯易懂的描述讓病人了解舒立瑞治療的效果和風險。

PNH 或 aHUS 家長訊息手冊是給病童家長/法定監護人的手冊。其內容幫助法定監護人認識 PNH 或 aHUS 並懂得如何教導他們的小孩。手冊中提到全身性感染，強調全身性感染的徵兆和症狀，方便早期發現並指導如何尋找醫療照護。該手冊並說明 18 歲以下病人應根據台灣國家疫苗接種守則接受對肺炎球菌和流感嗜血桿菌的疫苗接種

二、 醫療專業人員(溝通計畫)

採用理由：

醫師治療 PNH 或 aHUS 準則：本準則提供有關 Soliris 的療效和安全性訊息。有關腦膜炎奈瑟氏球菌的風險，準則強調風險最小化措施的重要性，包括疫苗接種或對腦膜炎奈瑟氏球菌給予預防性抗生素，監測腦膜炎球菌感染、全身感染、曲黴菌感染的早期徵狀。提供醫師建議，提醒病人注意嚴重感染的徵候和症狀並隨身攜帶病人安全卡。此準則也凸顯在 aHUS 病人因停藥引起的嚴重 TMA 併發症，以及在 PNH 病人因停藥引起嚴重的溶血。

參、病人登錄風險管理計畫追蹤報告：

一、 實施方法說明：

例行性藥物監視活動可鑑別和監視未知的或新興風險，如每日檢視從全球各地收進來不良事件報告和所監測的警訊。此外，定期加強審查不斷累積的安全資料，以評估及/或最大化舒立瑞的整體效益-風險平衡。這些評估將集結呈現在安全報告裡(如 EU PBRER)，並依照當地法規檢送給關衛生福利部。

二、 檢送時間：

藥品風險管理計畫核准滿一年後，每年檢送追蹤報告連同病人登錄計畫年度評估報告至 貴署審查。

肆、 應用文件：

- 一 PNH 病人使用舒立瑞評估表
- 二 aHUS 病人使用舒立瑞評估表
- 三 PNH 病人訊息手冊
- 四 aHUS 病人訊息手冊
- 五 PNH 家長訊息手冊
- 六 aHUS 家長訊息手冊
- 七 病人安全卡
- 八 產品說明書(仿單)
- 九 醫師開立處方給 PNH 病人的準則
- 十 醫師開立處方給 aHUS 病人的準則

PNH 病人使用舒立瑞評估表 Soliris®(Eculizumab)

(本表主要為呈現評估報告內容，但不限於本格式，實際格式可能依各醫院規範而異；本表由處方醫師填寫)

1. 醫院：

2. 藥品名稱：Soliris®(Eculizumab) 300 mg/vial

3. 使用病人代號：先生/小姐

4. 治療疾病名稱：

陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)

5. 疾病診斷時間：

6. 藥品使用情形：(含給藥途徑、給藥間隔、劑量、給藥量、藥品使用起迄日期、年度使用總量...等。)

7. 療效評估

是否應繼續接受本藥品：☐ 是；☐ 否

8. 不良反應摘要 (如果有)：

9. 病歷摘要 (應詳細載明病人接受治療的臨床過程)

10. 相關檢查結果 (檢查項目可參考但不限於附件一)

附件一、檢查參考項目:

1. Patient symptoms
Dysphagia
Abdominal pain
Shortness of Breath
Erectile Dysfunction
Fatigue
Hemoglobinuria
2. Medical event if any
Number of RBC Transfusion
Renal Function
Pulmonary Hypertension
Thrombosis
3. Laboratory Values (related to disease)
LDH
Hemoglobin
Haptoglobin
reticulocyte
Whole blood count (全血球計數)
Total bilirubin
Direct and indirect bilirubin
Serum creatinine
Urinalyses
D-Dimer
4. Image results (if any)

aHUS 病人使用舒立瑞評估表 Soliris®(Eculizumab)

(本表主要為呈現評估報告內容，但不限於本格式，實際格式可能依各醫院規範而異；本表由處方醫師填寫)

1. 醫院：

2. 藥品名稱：Soliris®(Eculizumab) 300 mg/vial

3. 使用病人代號：先生/小姐

4. 治療疾病名稱：

非典型溶血性尿毒症候群 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)

5. 疾病診斷時間：

6. 藥品使用情形：(含給藥途徑、給藥間隔、劑量、給藥量、藥品使用起迄日期、年度使用總量...等。)

7. 病歷摘要 (請說明病人的症狀與徵象，病人接受治療的完整臨床過程，實驗室數據及檢查結果)

8. 療效評估結果：

是否應繼續接受本藥品：☐ 是；☐ 否

9. 不良反應摘要 (如果有)：

請酌情完成藥物不良反應 (ADR) 表格

10. 其他佐證資料 (例如, 上述之臨床檢查結果)

陣發性夜間血紅素尿症(PNH) 病人訊息手冊



專門術語解釋

貧血

這是一種體內紅血球不夠的問題，會導致疲勞和其他症狀

抗凝血劑

有時被稱為血液稀釋劑，抗凝血劑會降低血液凝固能力，有助於預防血塊形成。

血塊

當血液中有許多血小板凝聚時，就會形成血塊。這些血塊若流經比其體積狹窄的動脈或靜脈時就會塞住（請參考“血栓形成”）。

慢性溶血

紅血球長期緩慢地被破壞。

補體

補體是免疫系統中的一部份，會破壞細菌跟一些外來細胞，但陣發性夜間血紅素尿症（以下簡稱 PNH）病人的補體卻會破壞缺乏特定保護性蛋白質的紅血球。

血色素

這是一種存在於紅血球內紅棕色的物質，負責運送氧氣到身體各處。

血色素尿

尿中有血色素。PNH 病人有時候尿液顏色很深像“可樂飲料顏色”，血色素尿即是指這種現象，PNH 病人有時候會出現可樂色尿液，因其紅血球溶解或被破壞，血色素便會從紅血球內釋放出來，這些釋出的血色素若未能被體內系統處理完，就會被當成廢棄物排出，而使尿液顏色變成如可樂般的紅棕色。

腦膜炎球菌感染

一種由奈瑟氏腦膜炎菌（或稱腦膜炎球菌）造成的感染症。
會引發腦膜炎或廣泛性血液感染（即敗血症）。

陣發性夜間血紅素尿症（簡稱 PNH）

一種罕見血液疾病，病人的補體系統會慢慢破壞紅血球使之溶血，導致貧血、疲倦與血栓等嚴重的問題。

紅血球

紅血球是用一種叫做血色素的蛋白質複合體來運送氧氣。PNH 病人的紅血球因為缺乏很重要的保護性蛋白質而持續地被補體系統攻擊破壞。

血栓（血栓形成事件）

血塊形成後，隨著血液循環可能阻塞血管形成血栓，PNH 病人的血栓可能出現在常見部位也可能出現在較少見部位如腹部血管（參考“血塊”）。

簡介

本說明書為陣發性夜間血紅素尿症病人專用。此說明書告訴您舒立瑞[®]是怎樣的藥品，能帶給您怎樣的療效以及您應該注意那些安全性問題。

舒立瑞[®]是什麼藥？

舒立瑞[®]是治療 PNH 症的藥物。這種藥是一種擬人化單株抗體。抗體是一種存在於血液中會跟某些特定標的物結合的物質。擬人化表示這個抗體經過特殊處理，使其盡量與人類抗體相同。單株則表示這些藥物都來自同一抗體，也就是說抗體來源完全相同。

PNH 症主要是因為某部分的內在免疫系統（即補體系統）過度活躍，這通常是因補體系統的正常調節功能基因缺陷所造成。因補體系統一直啟動著，過度活躍會破壞紅血球（即溶血），造成血球數降低、疲勞、喪失功能、疼痛、尿色暗沉、呼吸短促與形成血栓。

舒立瑞[®]是一種抗體，會跟某部份的補體系統結合，使其不活動。因此作用，舒立瑞[®]可減少溶血（即紅血球被破壞），而溶血正是造成 PNH 症病人各種症狀的主要原因。

問與答

重要的安全性訊息

由於舒立瑞[®]會阻斷部分免疫系統，因此會增加嚴重感染與敗血症的風險，特別是由一種叫做奈瑟氏腦膜炎球菌引發的腦膜炎感染。腦膜炎感染症主要是腦部發炎或血液的嚴重感染。

一旦出現這些感染，必須立即採取適當的治療措施，因這些感染會很快致死、危及性命或導致重大殘廢。

重要的是應記住所有降低發生感染危險的注意事項，以及若出現感染應如何處理（參考下列事項）。

舒立瑞® 的安全性注意事項有那些？

開始輸注舒立瑞® 前**一定要接種**腦膜炎球菌疫苗。如果醫師決定必須緊急給予舒立瑞® 治療，病人也必須儘早接種腦膜炎球菌疫苗

醫護人員會提前兩星期確認您已經接種疫苗，才會讓您進行第一次輸注。

療程進行當中，我應注意那些症狀？

接種疫苗可以降低感染風險，但不會完全去除感染風險

您應該牢記感染的主客觀症狀，一旦出現下列任一種症狀應立即就醫。

- 伴隨噁心或嘔吐的頭痛
- 頭痛且頸部或背部僵硬
- 發燒
- 出疹子
- 精神混亂
- 肌肉痛且出現類似流感症狀
- 眼睛對光敏感



若無法聯繫上原來開藥的醫師，應直接去醫院急診室掛號並出示您的病人安全卡

開始進行治療前我應該做些什麼？

開始進行治療前，醫師會告訴您下列重要的事項：

接種腦膜炎球菌疫苗。

- 牢記各種感染相關症狀，以及如果出現這些症狀應該如何處理。

醫護人員會提前兩星期確認您已經接種腦膜炎球菌疫苗，才會讓您進行第一次輸注

此外，在療程進行當中，醫護人員也會密切監測您是否出現腦膜炎或其他感染症。接受舒立瑞治療的兒童要依照國內疫苗接種規範接種流感嗜血桿菌疫苗與肺炎鏈球菌疫苗。若停止舒立瑞®治療，醫護人員也會持續監測您停藥後的狀況。

我該如何開始用舒立瑞®治療？

舒立瑞®必須由醫師開立處方

剛開始，您會拿到整組資料如下：

- **病人安全卡：**快速辨認且馬上治療使用舒立瑞®病人出現的某些感染症非常重要，因此醫護人員會給您一張病人安全卡，上面列出您隨時都要注意的特定症狀。您應隨時攜帶此卡，不論在哪裡就診都要出示此卡。
- **PNH 病人訊息手冊：**您的處方醫師會告訴您每位使用舒立瑞®的病人都必須納入登錄。

舒立瑞® 如何給藥？我需要注意些什麼？

舒立瑞® 經由靜脈輸注 (把藥物注入靜脈內) 給藥。輸注時間應持續 25 到 45 分鐘。舒立瑞® 應由醫師或合格的醫護人員來製備與給藥。

治療開始頭五週內，醫師會每週為您靜脈輸注稀釋過的舒立瑞®，五週過後，改成長期性每兩週輸注一次稀釋過的舒立瑞®。

為了持續控制溶血問題並達到舒立瑞® 最佳療效，請務必遵守已約定好的治療時間，不要忘記或拖延。

如同其他靜脈輸注給藥，舒立瑞® 可能造成立即性 (如無防禦性反應) 或延遲性 (如過敏反應) 反應。一旦出現這些反應請連繫您的醫師。

因為存在輸注反應 (包括過敏反應) 風險，所以每次輸注完都需留觀一小時左右。請您務必確實遵守醫師的指示。

我需要使用舒立瑞[®]多久？

只有在醫療監測下才可以停藥

由於PNH需要長期治療。若停用舒立瑞[®]時，您的醫師需要密切監測您有無溶血，至少監測至停藥後8週。

若您想要停用舒立瑞[®]，應事先跟您的醫師討論相關副作用與風險，這包括您的紅血球破壞增加（即溶血），可能造成下列問題：

- 您的紅血球數大量降低（貧血）
- 您變得精神混亂或警覺性比較差
- 胸痛或心絞痛
- 腎臟出現問題（血中肌酸酐濃度增加）
- 形成血栓

當我使用舒立瑞[®]時，還需要注意那些問題？

感染風險

由於舒立瑞[®]的作用機轉使病人容易感染，因此有活動性全身感染之病人使用舒立瑞[®]時要特別小心。

過敏反應

舒立瑞[®]含有蛋白質，有些病人對蛋白質過敏，您在使用舒立瑞[®]後出現的任何症狀，都要跟照顧您的醫護人員報告。

其他用藥

醫師必須知道您正在服用那些藥物，特別是 aspirin 或 warfarin 等抗凝血劑（即血液稀釋劑），這些藥物是否須改變用量或用法，必須問過醫師。請確認醫師知道所有您正在服用的藥物。

腎臟或肝臟損傷

若您有腎臟或肝臟衰竭問題，請在治療開始前先讓您的醫師看過。

懷孕

不建議孕婦用舒立瑞[®]。若您已經懷孕或計畫懷孕，請在舒立瑞[®]治療開始前先知會醫師。

可能懷孕的女性病人在治療期間以及療程結束後 5 個月內都必須採取有效的避孕措施。

授乳

舒立瑞[®]可能會經由母乳傳給小嬰兒。因此，在舒立瑞[®]治療期間以及療程結束後 5 個月內都不可以餵母乳。

老年病人

65 歲以及 65 歲以上老年病人無特別注意事項。

不良反應

一般而言，舒立瑞[®]耐受性良好，最常見被通報的副作用有頭痛、頭暈、噁心與發燒。大部分的頭痛都很輕微，在舒立瑞[®]輸注後不久就消失了。

參考資料

1. SOLIRIS® (eculizumab) ,Product information, Taiwan.
2. Hillmen P, Young NS, Shubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1233-1243.
3. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). January 2004: 48-62.



Version 1.0 (Jan 2018)

非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS)

病人訊息手冊

舒立瑞

**SOLIRIS**[®]
(e c u l i z u m a b)

**ALEXION**

專門術語解釋

非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS)

由於補體系統長時間過度活化造成的罕見疾病，補體系統是我們體內正常免疫系統的一部份。過度活化的補體系統會傷害小血管，使體內到處形成血塊，就是所謂的血栓性微血管病變 (英文簡稱 TMA)。

血栓性微血管病變會傷害許多器官包括腦、腎臟跟心臟等等。

血塊

血液可形成血塊避免流血不止，不過 aHUS 病人的血液太容易形成血塊，以致於造成血管阻塞傷害各種器官。

溶血

紅血球異常破壞，造成 aHUS 病人的各種主客觀症狀。

慢性溶血

紅血球長期被破壞。

補體系統 (亦稱為補體連鎖反應)

補體系統是我們身體免疫系統的一部分，其功能是破壞細菌與其他外來細胞。罹患 aHUS 的病人補體系統長期過度活化，造成傷害自己體內組織、破壞小血管並形成血塊使許多器官受損包括腦、腎臟、心臟與其他器官等等。

腎臟受損或腎衰竭

腎臟停止工作，無法排出體內廢物或調節體內水分與各種必要物質。

腦膜炎球菌感染

一種由奈瑟氏腦膜炎菌 (或稱腦膜炎球菌) 造成的感染症。這種感染會引發腦膜炎或廣泛性血液感染 (即敗血症)。

血小板

血小板是一種血球，可以凝集在一起形成血塊。aHUS 病人的血小板非常容易形成血塊，當這些血小板都被用來形成血塊後，血液檢驗結果會顯示我們體內的血小板數目太少。

紅血球 (簡稱 RBCs)

紅血球是用一種叫做血色素的蛋白質複合體來運送氧氣。aHUS 病人的紅血球在流經被阻塞或破裂的小血管時會被破壞。

血栓 (血栓形成事件)

血塊形成後，隨著血液循環可能阻塞血管，aHUS 病人的血塊可能出現在小血管內，常見部位如腦、腎臟、心臟與其他器官。

血栓性微血管病變 (簡稱 TMA)

血栓性微血管病變是指 aHUS 病人小血管遭受破壞以及這些受損血管產生血塊的過程。TMA 是由補體系統長期過度活化所造成，aHUS 病人的各種問題就是由 TMA 所造成的損害。

簡介

本說明書為非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) 的成年病人、青少年病人以及罹患 aHUS 兒童或青少年病人的家長們專用。此說明書告訴您舒立瑞®是怎樣的藥品，能帶給您怎樣的療效以及您應該注意那些安全性問題。醫師也會提供您專門給幼兒病人的家長閱讀的說明書。

舒立瑞®是什麼藥？

舒立瑞®是治療 aHUS 症的藥物。這種藥是一種擬人化單株抗體。抗體是一種存在於血液中會跟某些特定標的物結合的物質。擬人化表示這個抗體經過特殊處理，使其盡量與人類抗體相同。單株則表示這些藥物都來自同一抗體，也就是說抗體來源完全相同。

aHUS 症是我們體內某部份的免疫系統 (即補體系統) 過度活化造成的疾病，這通常是因為補體系統正常調節基因缺損。補體系統不停地工作，過度活化而傷害自己體內的組織與器官。這種傷害作用來自於破壞小血管與形成血塊塞住血管使組織與器官得不到血流。這種傷害作用的醫學名稱為血栓性微血管病變 [簡稱 TMA]。

aHUS 病人的 TMA 會傷害腎臟、腦與心臟等器官。
舒立瑞®是一種抗體，會跟某部份的補體系統結合，使其不活動。因此作用，舒立瑞®可防止或減少小血管破壞與血塊形成，並減少 aHUS 症狀與器官損傷。

問與答

舒立瑞®需要注意那些安全性問題？

重要的安全性訊息

由於舒立瑞®會阻斷部分免疫系統，因此會增加嚴重感染與敗血症的風險，特別是由一種叫做奈瑟氏腦膜炎球菌引發的腦膜炎感染。腦膜炎感染症主要是腦部發炎或血液的嚴重感染。

一旦出現這些感染，必須立即採取適當的治療措施，因這些感染會很快致死、危及性命或導致重大殘廢。

重要的是應記住所有降低發生感染風險的注意事項，以及若出現感染應如何處理 (參考下列事項)

安全性注意事項：

開始輸注舒立瑞®前**一定要接種**腦膜炎球菌疫苗。如果醫師決定必須緊急給予舒立瑞®治療，病人也必須儘早接種腦膜炎球菌疫苗

醫事人員會提前兩星期確認您已經接種疫苗，才會讓您進行第一次輸注。若必須緊急接受治療而您又尚未接種疫苗，醫護人員會立即為您施打疫苗並同時投予預防性抗生素至少兩週，以降低感染風險。

接受舒立瑞治療的兒童要依照國內疫苗接種規範接種流感嗜血桿菌疫苗與肺炎鏈球菌疫苗。**療程進行當中，我應該注意那些症狀？**

接種疫苗可以降低感染風險，但不會完全去除感染風險。

您應該牢記住感染的主客觀症狀，一旦出現下列任何一種症狀應立即就醫。

- 伴隨噁心或嘔吐的頭痛
- 頭痛且頸部或背部僵硬
- 發燒
- 出疹子
- 精神混亂
- 肌肉痛且出現類似流感症狀
- 眼睛對光敏感



若無法聯繫上原來開藥的醫師，應直接去醫院急診室掛號並出示您的病人安全卡



新生兒或嬰幼兒的家長或監護人請注意
由於難以察覺小嬰兒的頭痛、發燒或頸部僵硬等症狀，應注意小嬰兒其他較易觀察的症狀像缺乏活力、躁動、嘔吐或難以餵食等等

若無法聯繫上原來開藥的醫師：
直接去醫院急診室掛號並出示您的病人安全卡

開始進行治療前我應該做些什麼？

開始進行治療前，醫師會告訴您下列重要的事項：

- 接種腦膜炎球菌疫苗。在某些緊急狀況下需施打疫苗並同時授予預防性抗生素至少兩週，以降低感染風險，這種感染是由一種稱為奈瑟氏腦膜炎菌引起的。
- 牢記各種感染相關症狀，以及如果出現這些症狀應該如何處理。
- 若您的孩童接受治療，請記得孩子依照國內疫苗接種規範流感嗜血桿菌疫苗與肺炎鏈球菌感染的疫苗。
- 不論何時停用舒立瑞[®]，停用後都必須由您的醫師密切監測您的狀況。

此外，在療程進行當中，醫護人員也會密切監測您是否出現腦膜炎或其他感染症。

我該如何開始用舒立瑞[®]治療？

舒立瑞[®]必須由醫師開立處方

剛開始，您會拿到整組資料如下：

- **病人安全卡：**使用舒立瑞[®]病人若出現某些感染症時，快速辨認且馬上進行治療是非常重要，因此醫護人員會給您一張病人安全卡，上面列出您隨時都要注意的特定症狀。您應隨時攜帶此卡，不論在哪裡就診都要出示此卡。
- **aHUS 病人訊息手冊：**您的處方醫師會告訴您每位使用舒立瑞[®]的病人都必須納入登錄。

aHUS 家長訊息手冊交付給幼童家長或法定監護人

舒立瑞[®]如何給藥？

舒立瑞[®]經由靜脈輸注（把藥物注入靜脈內）給藥。輸注時間應持續 25 到 45 分鐘舒立瑞[®]應由醫師或合格的醫護人員來製備與給藥。

如同其他靜脈輸注給藥，舒立瑞[®]可能造成立即性或延遲性過敏反應。一旦出現這些反應請連繫您的醫師。

因為輸注反應（包括過敏反應）風險，所以每次輸注完畢後、需留下來觀察約一小時。請您務必確實遵守醫師的指示。

舒立瑞[®]使用劑量為何？

成年人：

初劑量	維持劑量
開始用藥的頭四週，醫師會每星期您輸注稀釋過的舒立瑞 [®] 。 每次輸注劑量為 900 毫克（共 3 瓶每瓶 30 毫升的注射劑）。輸注時間持續 25 到 45 分鐘 。	用藥第五週時，醫師會為您輸注劑量為 1200 毫克（共 4 瓶每瓶 30 毫升的注射劑）稀釋過的舒立瑞 [®] ，輸注時間持續 25 到 45 分鐘 。 用藥五週後，醫師會持續每兩週您輸注劑量為 1200 毫克（共 4 瓶每瓶 30 毫升的注射劑）的舒立瑞 [®] 。

兒童與青少年：

Body Weight	Initial Phase	Maintenance Phase
≥40 公斤	每週 900 毫克 共四週	第五週 1200 毫克，之後每二週 1200 毫克
30 到 <40 公斤	每週 600 毫克 共二週	第三週 900 毫克，之後每二週 900 毫克
20 到 <30 公斤	每週 600 毫克 共二週	第三週 600 毫克，之後每二週 600 毫克
10 到 <20 公斤	每週 600 毫克 共一週	第二週 300 毫克，之後每二週 300 毫克
5 到 <10 公斤	每週 300 毫克 共一週	第二週 300 毫克，之後每三週 300 毫克

體重 40 公斤以上的 aHUS 兒童與 aHUS 青少年的用藥劑量與成年人一樣。

體重 40 公斤以下的 aHUS 兒童與 aHUS 青少年的用藥劑量比較小，醫師會依據病人體重計算用藥量。

請您務必不要遺漏或延遲任何一次的預約治療，以確保能持續控制住血栓性微血管病變，達到最佳的舒立瑞[®]治療效果。

我需要使用舒立瑞[®]多久？

由於 aHUS 需要長期治療。若停用舒立瑞[®]時，您的醫生需要密切監測您有無不正常血塊相關問題 (血栓性微血管病變)，至少監測至停藥後 12 週。

若您想要停用舒立瑞[®]，應事先跟您的醫師討論相關副作用與風險，這包括小血管又會被破壞以及產生血塊，造成下列問題：

- 可能出現的症狀：減少排尿 (腎臟有問題)、意識混亂或警覺性改變。
- 血液檢驗結果：血小板濃度大幅降低，因血小板都被用來產生血塊，紅血球破壞明顯增加，血中肌酸酐濃度提高 (這表示腎臟出現問題)。
- 胸痛或心絞痛、呼吸急促。

當我使用舒立瑞[®]時，還需要注意那些問題？

感染風險

由於舒立瑞[®]的作用機轉使病人容易感染，您若有活動性全身感染問題，使用舒立瑞[®]時要特別小心。

過敏反應

舒立瑞[®]含有蛋白質，有些病人對蛋白質過敏，您在使用舒立瑞[®]後出現的任何症狀，都要跟照顧您的醫事人員報告。

其他用藥

切記在未諮詢醫師意見前，不可擅自改變您正在服用的某些藥物用量或用法。請確認醫師知道所有您正在服用的藥物。

腎臟或肝臟損傷

若您有腎臟或肝臟衰竭問題，請在治療開始前先就醫處理。

懷孕

只有在評估對胎兒的潛在利益大於潛在風險的情況下，孕婦可使用舒立瑞[®]。若您已經懷孕或計畫懷孕，請在舒立瑞[®]治療開始前先知會醫師。

餵奶問題

舒立瑞[®]可能會經由母乳傳給小嬰兒。因此，在舒立瑞[®]治療期間需謹慎的餵母乳並且與您的醫師討論餵母乳所造成的風險。

老年人

65 歲以及 65 歲以上老年病人無特別注意事項。

不良反應

一般而言，舒立瑞[®]耐受性良好，最常見被通報的副作用有頭痛、腹瀉，曾有過發生危及生命或致死性腦膜炎球菌感染症的案例。大部分的頭痛都很輕微，在舒立瑞[®]輸注後不久就消失了。

參考資料

01. 舒立瑞® (eculizumab) 最新版仿單。Taiwan.



陣發性夜間血紅素尿症(PNH) 病人/家長訊息手冊



專門術語解釋

貧血

這是一種體內紅血球不夠的問題，會導致疲勞和其他症狀

抗凝血劑

有時被稱為血液稀釋劑，抗凝血劑會降低血液凝固能力，有助於預防血凝塊形成。

血塊或血凝塊

當血液中有許多血小板凝聚時，就會形成血塊。這些血塊若流經比其體積狹窄的動脈或靜脈時就會塞住（請參考“血栓形成”）。

慢性溶血

紅血球長期緩慢地被破壞。

補體系統（亦稱為補體級聯或補體）

補體是免疫系統中的一部份，會破壞細菌跟一些外來細胞，但陣發性夜間血紅素尿症（以下簡稱 PNH）病人的補體卻會破壞缺乏特定保護性蛋白質的紅血球。

血色素

這是一種存在於紅血球內紅棕色的物質，負責運送氧氣到身體各處。

血色素尿

尿中有血色素。PNH 病人有時候尿液顏色很深像“可樂飲料顏色”，血色素尿即是指這種現象，PNH 病人有時候會出現可樂色尿液，因其紅血球溶解或被破壞，血色素便會從紅血球內釋放出來，這些釋出的血色素若未能被體內系統處理完，就會被當成廢棄物排出，而使尿液顏色變成如可樂般的紅棕色。

腦膜炎球菌感染

一種由奈瑟氏腦膜炎菌（或稱腦膜炎球菌）造成的感染症。
會引發腦膜炎或廣泛性血液感染（即敗血症）。

陣發性夜間血紅素尿症（簡稱 PNH）

一種罕見血液疾病，病人的補體系統會慢慢破壞紅血球使之溶血，導致貧血、疲倦與血栓等嚴重的問題。

紅血球

紅血球是用一種叫做血色素的蛋白質複合體來運送氧氣。PNH 病人的紅血球因為缺乏很重要的保護性蛋白質而持續地被補體系統攻擊破壞。

血栓（血栓形成事件）

血塊形成後，隨著血液循環可能阻塞血管形成血栓，PNH 病人的血栓可能出現在常見部位也可能出現在較少見部位如腹部血管（參考“血塊”）。

簡介

本說明書為陣發性夜間血紅素尿症成人、青少年病人及兒童和青少年病人的家長專用。此說明書告訴您舒立瑞[®]是怎樣的藥品，能帶給您怎樣的療效以及您應該注意那些安全性問題。另有專屬幼兒家長的使用須知，可向你的醫師索取。

舒立瑞[®]是什麼藥？

舒立瑞[®]是治療 PNH 症的藥物。這種藥是一種擬人化單株抗體。抗體是一種存在於血液中會跟某些特定標的物結合的物質。擬人化表示這個抗體經過特殊處理，使其盡量與人類抗體相同。單株則表示這些藥物都來自同一抗體，也就是說抗體來源完全相同。

PNH 症主要是因為某部分的內在免疫系統（即補體系統）過度活躍，這通常是因補體系統的正常調節功能基因缺陷所造成。因補體系統一直啟動著，過度活躍會破壞紅血球（即溶血），造成血球數降低、疲勞、喪失功能、疼痛、尿色暗沉、呼吸短促與形成血栓。

舒立瑞[®]是一種抗體，會跟某部份的補體系統結合，使其不活動。因此，舒立瑞[®]可減少溶血（即紅血球被破壞），而溶血正是造成 PNH 症病人各種症狀的主要原因。

問與答

重要的安全性訊息

由於舒立瑞[®]會阻斷部分免疫系統，因此會增加嚴重感染與敗血症的風險，特別是由一種叫做奈瑟氏腦膜炎球菌引發的腦膜炎感染。腦膜炎感染症主要是腦部發炎或血液的嚴重感染。

一旦出現這些感染，必須立即採取適當的治療措施，因這些感染會很快致死、危及性命或導致重大殘廢。

重要的是應記住所有降低發生感染危險的注意事項，以及若出現感染應如何處理（參考下列事項）。

舒立瑞® 的安全性注意事項有那些？

開始輸注舒立瑞® 前**一定要接種**腦膜炎球菌疫苗。如果醫師決定必須緊急給予舒立瑞® 治療，病人也必須儘早接種腦膜炎球菌疫苗

接受舒立瑞® 治療的兒童需要依照國內疫苗接種規範接種流感嗜血桿菌疫苗與肺炎鏈球菌疫苗。

療程進行當中，我應注意那些症狀？

接種疫苗可以降低感染風險，但不會完全去除感染風險

您應該牢記感染的主客觀症狀，一旦出現下列任一種症狀應立即就醫。

- 伴隨噁心或嘔吐的頭痛
- 頭痛且頸部或背部僵硬
- 發燒
- 出疹子
- 精神混亂
- 肌肉痛且出現類似流感症狀
- 眼睛對光敏感



若無法聯繫上原來開藥的醫師，應直接去醫院急診室掛號並出示您的病人安全卡



給家長 / 新生兒和嬰兒法定監護人：**請注意典型的徵兆如頭痛、發燒、脖子僵硬等可能難以察覺**，其他在嬰兒尚須留意包括活動力變弱、煩躁，嘔吐和拒食等。

開始進行治療前我應該做些什麼？

開始進行治療前，醫師會告訴您下列重要的事項：

- 接種腦膜炎球菌疫苗。
- 牢記各種感染相關症狀，以及如果出現這些症狀應該如何處理。
- 如果你的小孩正接受治療，應知道你的小孩必須在開始使用 Soliris 治療前至少 2 週要根據國家疫苗接種須知接受流感嗜血桿菌和肺炎鏈球菌感染的疫苗接種
- 在任何情形終止 Soliris 療程後，仍要有醫師仔細的監控病情

醫護人員會提前兩星期確認您已經接種腦膜炎球菌疫苗，才會讓您進行第一次輸注

此外，在療程進行當中，醫護人員也會密切監測您是否出現腦膜炎或其他感染症。

我該如何開始用舒立瑞[®] 治療？

舒立瑞[®] 必須由醫師開立處方

剛開始，您會拿到整組資料如下：

- **病人安全卡：**快速辨認且馬上治療使用舒立瑞[®] 病人出現的某些感染症非常重要，因此醫護人員會給您一張病人安全卡，上面列出您隨時都要注意的特定症狀。您應隨時攜帶此卡，不論在哪裡就診都要出示此卡。
- **PNH 病人 / 家長訊息手冊；**
- 你的醫師會幫您 / 您的小孩參加 **PNH 病人登錄**。只有醫師可以為您 / 您的小孩做此登錄手續。

舒立瑞[®] 如何給藥？我需要注意些什麼？

舒立瑞[®] 經由靜脈輸注 (把藥物注入靜脈內) 給藥。輸注時間應持續 25 到 45 分鐘。舒立瑞[®] 應由醫師或合格的醫護人員來製備與給藥。

如同其他靜脈輸注給藥，舒立瑞[®] 可能造成立即性或延遲性反應。一旦出現這些反應請連繫您的醫師。

因為存在輸注反應 (包括過敏反應) 風險，所以每次輸注完都需留觀一小時左右。請您務必確實遵守醫師的指示。

重點在於你必須依照規定的治療時間確實看診不可錯回診約定，以確實控制溶血狀況，呈現舒立瑞最佳的醫療效益。

我需要使用舒立瑞[®]多久？

只有在醫療監測下才可以停藥

由於PNH需要長期治療。若停用舒立瑞[®]時，您的醫師需要密切監測您有無溶血，至少監測至停藥後8週。

若您想要停用舒立瑞[®]，應事先跟您的醫師討論相關副作用與風險，這包括您的紅血球破壞增加（即溶血），可能造成下列問題：

- 您的紅血球數大量降低（貧血）
- 您變得精神混亂或警覺性比較差
- 胸痛或心絞痛
- 腎臟出現問題（血中肌酸酐濃度增加）
- 形成血栓

當我使用舒立瑞[®]時，還需要注意那些問題？

感染風險

由於舒立瑞[®]的作用機轉使病人容易感染，因此有活動性全身感染之病人使用舒立瑞[®]時要特別小心。

過敏反應

舒立瑞[®]含有蛋白質，有些病人對蛋白質過敏，您在使用舒立瑞[®]後出現的任何症狀，都要跟照顧您的醫護人員報告。

其他用藥

醫師必須知道您正在服用那些藥物，特別是 aspirin 或 warfarin 等抗凝血劑（即血液稀釋劑），這些藥物是否須改變用量或用法，必須問過醫師。請確認醫師知道所有您正在服用的藥物。

腎臟或肝臟損傷

若您有腎臟或肝臟衰竭問題，請在治療開始前先讓您的醫師看過。

懷孕

不建議孕婦用舒立瑞[®]。若您已經懷孕或計畫懷孕，請在舒立瑞[®]治療開始前先知會醫師。

可能懷孕的女性病人在治療期間以及療程結束後 5 個月內都必須採取有效的避孕措施。

授乳

舒立瑞[®]可能會經由母乳傳給小嬰兒。因此，在舒立瑞[®]治療期間以及療程結束後 5 個月內都不可以餵母乳。

老年病人

65 歲以及 65 歲以上老年病人無特別注意事項。

不良反應

一般而言，舒立瑞[®]耐受性良好，最常見被通報的副作用有頭痛、頭暈、噁心與發燒。大部分的頭痛都很輕微，在舒立瑞[®]輸注後不久就消失了。

參考資料

1. SOLIRIS® (eculizumab) Taiwan Product Information.
2. Hillmen P, Young NS, Shubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1233-1243.
3. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). January 2004: 48-62.



Version 1.0 (Jan 2018)

非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS)

家長訊息手冊

兒童及嬰兒接受舒立瑞[®]治療
非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS)
之安全訊息非常重要

舒 立 瑞


SOLIRIS[®]
(e c u l i z u m a b)


ALEXION

舒立瑞® — 協助您應對非典型溶血性尿毒症候群

舒立瑞® 是用來治療『非典型溶血性尿毒症候群』之嚴重疾病的藥物。此疾病並非由細菌或病毒所引發，所以不具傳染性或擴散給其他人。有些藥品，例如舒立瑞® 主要作用在人體的免疫系統，所以可能會導致您的孩童誘發其他疾病。請詳閱以下非常重要之安全訊息。

非常重要之安全訊息

因舒立瑞® 阻斷了人體部分的免疫系統，您的孩童對感染的自然免疫力會因此降低，尤其是特定微生物會引發的腦膜炎球菌感染，包含腦膜炎及敗血症，也就是熟知的血液毒害或敗血症。腦膜炎球菌感染是極度危險的，且在四小時內會造成生命威脅¹。請提供此宣傳手冊給您孩子的醫護人員，幫助他們鑑定腦膜炎的病徵或症狀。當孩童一旦發現任何病徵或症狀時，醫護人員應**立即**尋求醫療協助。

舒立瑞® 是以靜脈輸注方式給藥—液態藥品是以靜脈傳輸方式進入人體，給藥必須由受過此藥物培訓的醫師或醫護人員來完成。如果曾因舒立瑞® 引起藥物反應，請告知負責您孩童舒立瑞® 用藥的醫師。

您的小孩
照片黏貼處

您的專業醫療人員會以施打疫苗來降低您孩童被腦膜炎感染的風險。您的孩童必須在施打舒立瑞® 前兩週內接種疫苗。如果醫師決定必須緊急給予舒立瑞® 治療，而您的孩童尚未施打疫苗，醫護人員會立即為病人施打疫苗並同時授予預防性抗生素至少兩週，以降低感染風險。施打疫苗或抗生素給藥並不足已完全阻止你的孩童受到腦膜炎感染的可能。



接受舒立瑞治療的兒童要依照國內疫苗接種規範接種流感嗜血桿菌疫苗與肺炎鏈球菌疫苗。

腦膜炎可能在四小時內造成死亡¹。不可以等到疹丘出現，因為不一定會發疹²。一旦發現任何病徵或症狀時應立即尋求醫療協助。

腦膜炎及 / 或敗血症出現之病徵或症狀 — 是生命威脅性之感染

您的孩童在接受舒立瑞®治療時，會降低了對腦膜炎及敗血症的自然免疫力。腦膜炎及敗血症皆是**極度危險性**的感染，有可能短時間內造成**生命威脅**。以嬰兒而言，出現病徵或症狀可能與幼童會有所不同。以下警示提醒可以協助您鑑定嬰兒病徵或症狀。幼童相關訊息請參照第6及第7頁。

一旦發現以下**任何**病徵或症狀時**立即**尋求醫療協助是非常重要的。



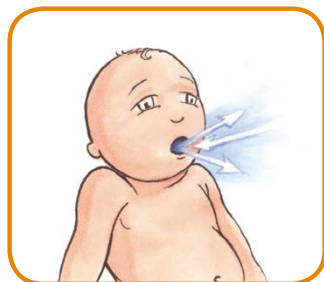
發燒³



食物逆流及 / 或嘔吐³



不喜歡受控制³



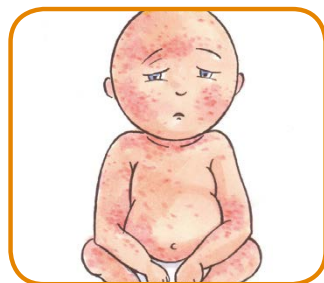
呼吸急促³



不尋常哭泣、呻吟³



緊張或頭部出現異常
凸起之軟塊³



臉色發白，皮膚塊斑；
紅點 / 發疹³



手或 / 及腳冰冷³



昏睡、懶散、反應遲緩³

並不是每個人都會發生膜炎及敗血症的病徵或症狀。一旦發現以下**任何病徵或症狀**時**立即**尋求醫療協助是非常重要的。

腦膜炎及 / 或敗血症出現之病徵或症狀 — 是生命危脅性之感染

腦膜炎及敗血症皆是極度危險性的感染，可能短時間內致命。此手冊說明可以協助您鑑定您的孩童出現的病徵或症狀。嬰兒相關訊息請參照第 4 及第 5 頁。一旦發現以下任何病徵或症狀時**立即**尋求醫療協助是非常重要的。

發燒³手或 / 及腳冰冷^{2,4}頸項僵直²畏光²嘔吐^{2,4}

臉色發白

昏睡、難於喚醒^{2,4}迷惑及易怒^{2,4,5}無法控制的抖動²呼吸困難^{2,4}嚴重頭痛²腿部疼痛⁵

並不是每個人都會發生腦膜炎及敗血症的病徵或症狀。一旦發現以下任何病徵或症狀時**立即**尋求醫療協助是非常重要的。

病人安全卡

此病人安全卡附在手冊最後是為了讓任何負責提供療照護人員得知關於您孩童在接受舒立瑞® 治療期間應得知的重要訊息。因舒立瑞® 會降低孩童本身對感染的自然免疫力，如何辨識任何感染引起之病徵或症狀是非常重要的。包括腦膜炎及敗血症。

本卡已將感染後所引起之病徵或症狀做列舉，所以請關注您的孩童一旦發生腦膜炎及敗血症感染時應**立即**尋求醫療協助。



請填寫本卡並交付給任何負責您孩童照護之相關人員（例如：老師、孩童照看者 / 保母、安親班輔導人員）。並且確認任何時間都有隨身攜帶本安全卡。若有需要此手冊或安全卡備份時，請向您的醫護人員詢問。

非常重要之安全資訊

因舒立瑞® 阻斷了人體部分的免疫系統，孩童本身對感染的自然免疫力會因此降低，尤其是特定的微生物會引發腦膜炎球菌感染，包含腦膜炎及敗血病，也就是熟知的血液毒害或敗血症。

腦膜炎球菌感染是極度危險的，且在四小時內會造成生命威脅。請提供此宣傳手冊給您孩子的醫護人員，以助於他們鑑定腦膜炎和敗血症的症狀。當孩童一旦發現任何病徵或症狀時，醫護人員應**立即**尋求醫療協助。



給新生兒及嬰兒父母 / 法定監護人之重要訊息：

請注意典型病徵及症狀在新生兒和嬰兒中可能難於察覺，包括頭痛、發燒、頸項僵直、肌肉痠痛、關節疼痛、發疹及驚厥；其他發生在小嬰兒之病徵及症狀有活動力下降，嘔吐，對餵食不感興趣。

接受舒立瑞® 治療中須注意哪些病徵或症狀？

疫苗接種可以減低感染但無法完全避免風險。

您必須關注嚴重感染時的病徵或症狀，一旦發生以下**任何**症狀請**立即**告知您的醫療照護人員：

- 發燒
- 手及 / 或腳冰冷
- 食物逆流及 / 或嘔吐
- 不喜歡受控制
- 昏睡、懶散、反應遲鈍
- 呼吸急促
- 蒼白、皮膚起疙瘩；斑點 / 發疹
- 不尋常哭泣、呻吟
- 緊張或頭部出現異常凸起之軟塊

給個案管理醫護人員的重要訊息

目前個案正接受舒立瑞[®] 用藥治療中，可能本身對感染的自然免疫力會因此降低，特別是腦膜炎球菌感染，包含腦膜炎及血液毒害（即敗血症）。一旦發現以下安全卡所列舉之任何病徵或症狀，提示可能受到嚴重的感染，立即連繫其主治醫師。

腦膜炎球菌感染可能在四小時內致命。不可以等待疹丘的出現，因為不是每個個案都會發疹²。一旦發現任何病徵或症狀時應立即尋求醫療協助。

請將孩童照片黏貼此處

若是無法聯繫上病人的主治醫師，請立即帶病人前往急診單位並向醫護人員出示本卡。

病人姓名 _____

父母 / 監護人聯絡訊息 _____

主治醫師姓名 _____

主治醫師聯絡訊息 _____

給專業醫事人員之重要訊息

警告：嚴重腦膜炎球菌感染

進行舒立瑞治療的病人，曾有過發生危及性命與致死性腦膜炎球菌感染症的案例。腦膜炎球菌感染若未被察覺及早治療，可能迅速發展到危及性命或致死的程度 [參見 仿單 警告與注意事項 (5.1)]。

- 應遵守傳染病防治諮詢委員會預防接種組 (ACIP) 對腦膜炎預防注射的最新建議給予補體缺乏病人接種腦膜炎球菌疫苗。
- 除非延後給予舒立瑞療法的危險性遠大於出現腦膜炎球菌感染的危險性，否則應安排病人接種腦膜炎球菌疫苗 2 週後，再施打第一劑舒立瑞 [參見 仿單 警告與注意事項 (5.1) 嚴重腦膜炎球菌感染關於處理腦膜炎球菌感染風險的指引]。

腦膜炎及敗血症： 嬰兒之症狀

	發燒 ³
	手及 / 或腳冰冷 ³
	食物逆流及 / 或嘔吐 ³
	不喜歡受控制 ³
	昏睡、懶散、反應遲鈍 ³
	呼吸急促 ³
	蒼白，皮膚起疙瘩；斑點 / 發疹 ³
	不尋常哭泣、呻吟 ³
	緊張或頭部出現異常凸起之軟塊 ³

腦膜炎及敗血症： 幼兒之症狀

	發燒 ^{2,4}		無法控制地抖動 ²
	手及 / 或腳冰冷 ^{2,4}		呼吸困難 ^{2,4}
	嘔吐 ^{2,4}		腿部疼痛 ⁵
	昏睡、喚醒困難 ^{2,4}		
	迷惑及易怒 ^{2,4,5}		
	嚴重頭痛 ²		
	頸項僵直 ²		
	畏強光 ²		
	蒼白、皮膚起疙瘩；斑點 / 發疹 ^{2,4}		

參考文獻：1. About us. Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitisuk.org/about-us.htm>. Accessed September 30, 2011. 2. Symptoms in young people. Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitis.org/symptoms/young-people>. Accessed June 17, 2011. 3. Meningitis symptoms in babies. Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitis.org/symptoms/babies>. Accessed June 17, 2011. 5. What are meningitis and septicaemia? Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitis.org/disease-info/what-are-meningitis-septicaemia>. Accessed July 6, 2011. 5. Haj-Hassan TA, Thompson MJ, Mayon-White RT, et al. Which early 'red flag' symptoms identify children with meningococcal disease in primary care? *Br J Gen Pract*. 2011;61:171-172.

監測病人是否有腦膜炎球菌感染的早期病徵，若懷疑受到感染應立即進行評估。

給父母 / 法定監護人之重要訊息：

如果您的孩童出現任何腦膜炎或敗血症之病徵或症狀時請立即連繫你的醫護人員。

若是無法聯繫上你的醫護人員，請**立即**前往急診單位尋求緊急照護協助，並示您的病人安全卡

參考文獻：1. About us. Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitisuk.org/about-us.htm>. Accessed September 30, 2011. 2. Symptoms in young people. Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitis.org/symptoms/young-people>. Accessed June 17, 2011. 3. Meningitis symptoms in babies. Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitis.org/symptoms/babies>. Accessed June 17, 2011. 5. What are meningitis and septicaemia? Meningitis Research Foundation website. <http://www.meningitis.org/disease-info/what-are-meningitis-septicaemia>. Accessed July 6, 2011. 5. Haj-Hassan TA, Thompson MJ, Mayon-White RT, et al. Which early 'red flag' symptoms identify children with meningococcal disease in primary care? *Br J Gen Pract.* 2011;61:171-172.

基於安全考量，洽詢電話 **02-8729-1132**



病人安全卡



使用 Soliris® 的病人必須了解的重要訊息

Soliris® 可能減弱您自身免疫系統抵抗感染的能力，尤其是腦膜炎球菌感染，此感染必須立即採取醫療措施。如果您出現下述任何一個症狀，請立即聯絡醫生或速至急診室就醫

- 頭痛伴有噁心或嘔吐
- 頭痛伴有頸部或背部僵硬
- 發燒
- 皮膚出疹子
- 精神混亂
- 肌肉痛且出現類似流感症狀
- 眼睛對光敏感



當您出現任何一個上述的症狀時，請速至醫院就醫並出示此卡！

即便您已停用了 Soliris® 治療，請在最後一次 Soliris® 用藥結束後的三個月內繼續隨身攜帶本卡。最後一次 Soliris® 用藥後的幾周內您仍有感染腦膜炎的風險。

SOLIRIS®
(eculizumab)

ALEXION

Soliris® is a registered trademark of Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Copyright © 2018, Alexion Pharmaceuticals, Inc.
All rights reserved.

Version 1.0 (Jan 2018)

病人安全卡



接診醫生需知



該病人已處方使用 Soliris® (eculizumab 單株抗體)，易受到腦膜炎雙球菌 (Neisseria Meningitidis) 感染及其他的感染。

- 腦膜炎球菌感染若未能及早診治可能迅速危及生命
- 疑似感染時應立即進行評估，必要時適當使用抗生素
- 請盡快聯絡處方醫生

需了解更多 Soliris® 資訊，請參閱完整版的藥品說明書或發送電子郵件至：

medicalinformation.australasia@alexion.com
有關安全性的相關問題，請致電：(02) 8729-1132



使用 Soliris® 的病人需隨身攜帶此卡，並向每一位診療您的醫生出示本卡

病人姓名 _____ 接種日期 _____ / _____ / _____

聯絡電話 _____

就診醫院 _____ 醫生姓名 _____

ALEXION			Information Legend Box		Printing Colours	Non Printing Colours
Item Number :	700860	Replacing Item Number :	700511		BLACK	Profile
Version :	02	DTP :	Barry McCann			Technical Info
Date :	20/March/2018	Pharmacode :	N/A			Glue
Product :	LF SOLIRIS 300MG Vial ADMF TW	Barcode :	N/A			
Component Type :	Leaflet	Barcode Type :	N/A			
Country :	TW	Edge Code :	N/A			

	1 個月大到 <12 歲 (N=18)	總計 (N=22)
呼吸道、 胸腔與縱膈腔問題		
咳嗽	7 (39)	8 (36)
咽痛	1 (6)	3 (14)
皮膚與皮下組織問題		
皮疹	4 (22)	4 (18)
血管問題		
高血壓	4 (22)	4 (18)

在aHUS試驗5中，有50%病人(13/22)出現嚴重不良事件(SAE)，最常見的嚴重不良事件為高血壓(9%)、病毒性肺炎(9%)、發燒(9%)及以上呼吸道感染(9%)。有一位病人因為不良事件(嚴重躁動)而停用舒立瑞。aHUS試驗3收錄30位成年與兒童病人，回溯性收集分析這些病人的不良事件資料顯示，其安全性資料類似另外兩個前瞻性試驗。aHUS試驗3 內有19位18歲以下的兒科病人。整體而言，兒科病人使用舒立瑞的安全性在aHUS試驗3中看起來與成年病人相似。表七列出兒科病人最常見(≥15%)的不良反應。表七、aHUS試驗3中至少15%以上兒科病人(18歲以下)所發生的不良反應

	病人數(%)				
	< 2 歲 (N=5)	2歲到<12 歲 (N=10)	12 歲到<18歲 (N=4)	總計 (N=19)	
一般性問題與注射部位問題					
發燒	4 (80)	4 (40)	1 (25)	9 (47)	
胃腸道問題					
腹瀉	1 (20)	4 (40)	1 (25)	6 (32)	
嘔吐	2 (40)	1 (10)	1 (25)	4 (21)	
各種感染問題					
上呼吸道感染 ^a	2 (40)	3 (30)	1 (25)	6 (32)	
呼吸道、 胸腔與縱膈腔問題					
咳嗽	3 (60)	2 (20)	0 (0)	5 (26)	
鼻塞	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)	
心臟問題					
心跳過速	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)	

^a 包含上呼吸道感染與鼻咽炎等描述

6.2 免疫原性
Eculizumab與其他蛋白質一樣，有潛在免疫原性問題。曾以下列兩種偵測eculizumab抗體的免疫分析法來評估舒立瑞的免疫原性：一種是作用於eculizumab Fab 片段的直接酵素連結免疫吸附分析法(ELISA)，另一種是作用於eculizumab 全分子的電化學發光(ECL)橋接分析法。在 PNH群體中，用ELISA分析法偵測到196位以舒立瑞治療的 PNH病人中，有3位(2%)有抗舒立瑞抗體，用ECL分析法則發現有161位以舒立瑞治療的病人中有5位(3%)有抗體，用ECL分析法偵測到100位以舒立瑞治療的 aHUS病人中，有3位(3%)有抗舒立瑞抗體。一項以ECL分析所得、靈敏度為2 mcg/mL的中和性HAHA分析法，以此分析來偵測3位aHUS病人的中和性抗體，也用來偵測以ECL分析法得到陽性檢體的5位PNH病人。結果PNH組病人中161位有2位(1.2%)的中和性抗體為弱陽性，aHUS組病人中100位有1位 (1%)的中和性抗體為弱陽性。兩種病症都未見到出現抗體與臨床反應有何明顯關聯。免疫原性的數據反映用ELISA分析法和/或ECL分析法檢測抗舒立瑞抗體陽性的病人百分比，會使用分析法的敏感性及特異性而定。此外，檢驗分析所得的抗體陽性發生率受許多因素影響，包括樣本的處理、樣本採集時間、是否有其他併用藥物以及有無潛在疾病。因此，舒立瑞抗體發生率不能與其他藥物抗體發生率比較。

6.3 上市後經驗
舒立瑞核准上市後曾通報下列不良反應，由於這些不良反應是來自不確定多大族群的自發性通報，因此，無法可靠估計這些不良反應發生率或確立與舒立瑞暴露的因果關係。曾有嚴重或致命性腦膜炎球菌感染的案例報告。

7 特定族群用藥

7.1 孕婦
懷孕用藥分類 C
風險摘要
舒立瑞用於孕婦方面未有足夠且控制良好的試驗。舒立瑞是一種重組IgG分子(擬人化抗C5抗體)，預期會通過胎盤。以舒立瑞的小鼠類似物(鼠源抗C5抗體)所作的動物實驗顯示，發育異常的發生率增加，且當劑量為人類劑量2-8倍時子代死亡或瀕死的發生率增加。只有在對母親的潛在效益超過對胎兒的潛在風險時，舒立瑞才可以用於孕婦。動物實驗資料

曾以小鼠進行生殖實驗，該實驗使用鼠源抗C5抗體，以大約是舒立瑞用於人類建議劑量的2-4倍(低劑量)至4-8倍(高劑量)的劑量(依據相對體重)進行實驗。當實驗動物的抗體暴露發生於交配前至妊娠早期時，未見到生育力或生殖表現下降情形。當母親的抗體暴露發生於胎兒器官生成時期，在230例母體暴露於較高抗體劑量的子代中，有2例出現視網膜發育不全，有1例出現腸疝氣；不過，這些暴露並未增加胎兒流失或新生兒死亡。當母親的抗體暴露發生於胚胎著床到斷奶期間時，雌性子代瀕死或死亡的比例較多(1/25對照組、2/25低劑量組、5/25高劑量組)。存活之子代發育正常，生殖功能也正常。

7.2 授乳
未知舒立瑞是否會分泌於人類乳汁中。因為IgG會分泌於人類乳汁中，所以舒立瑞預期也會出現在人類乳汁中。不過，已發表的數據顯示人類乳汁中的抗體進入新生兒與嬰兒體循環中的量不多無實質影響。需考量哺乳對嬰兒的發育健康有益，但需同時考量母親臨床上一對舒立瑞的需求及哺乳的孩子可能受來自舒立瑞的使用或母體潛在狀況所導致的不良影響。

7.3 兒科用藥
舒立瑞治療PNH兒科病人的安全性和有效性尚未建立。舒立瑞治療aHUS兒科病人的安全性和有效性已確立。舒立瑞用於治療aHUS兒科病人的安全性與療效有4個充分和良好的控制的臨床研究來支持，這些研究共有47位兒科病人(從2個月大到17歲)參與「舒立瑞用於治療aHUS兒科病人與成年病人的安全性和療效相似」[參見 劑量與給藥方式(2.2)]。不良反應(0.1)與臨床試驗(11.2)。應依據傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)準則接種奈瑟氏菌肺炎球菌、肺炎鏈球菌與B型肝炎感冒嗜血桿菌(Hib)疫苗以預防感染[參見 警告與注意事項(5.1-5.2)]。

7.4 老年病人用藥
舒立瑞為無菌、清澈、無色，無防腐劑且濃度為10 mg/mL的靜脈注射液，包裝於單劑量使用的30 mL注射小瓶。本藥品酸鹼值為7，每小瓶含eculizumab 300 mg、磷酸二氫鈉 13.8 mg、碳酸氫二鈉 53.4 mg、氯化鈉 263.1 mg、聚山梨醇酯80(植物來源) 6.6 mg 以及符合USP規格的注射用水。

FRONT

舒立瑞給藥期間若出現不良反應，應由醫師斟酌停藥或減慢輸注速度。若需調慢輸注速度時，成年病人的總輸注時間不可超過2小時。輸注完畢後，病人應留觀至少1小時，監測是否有輸注反應的徵兆或症狀。

3 劑型與力價

舒立瑞 300 mg 為單劑量包裝注射瓶，每瓶內含無防腐劑、濃度10 mg/mL之無菌eculizumab 溶液30 mL。

4 禁忌

舒立瑞禁用於：

- 奈瑟氏菌腦膜炎感染症尚未痊癒者。
- 除非延後給予舒立瑞療法的危險性遠大於出現腦膜炎球菌感染的危險性，否則禁用於最近未施打奈瑟氏菌腦膜炎疫苗者[參見 警告與注意事項(5.1)]。

5 警告與注意事項

5.1 嚴重腦膜炎球菌感染

曾有以舒立瑞治療的病人發生危及性命及致死性腦膜炎球菌感染。使用舒立瑞的病人容易得到嚴重腦膜炎球菌感染(敗血症及/或腦膜炎)。缺乏補體的病人應依據最新的傳染病防治諮詢委員會預防接種組 (ACIP)建議，接種腦膜炎球菌疫苗。按照ACIP建議針對舒立瑞療程給病人再度接種疫苗。應在接種2週後，才給予第一劑舒立瑞。未接種過疫苗的病人若必須緊急給予舒立瑞，應想辦法盡快接種腦膜炎球菌疫苗。在前瞻性臨床試驗中，100位aHUS病人中有70位接種腦膜炎球菌疫苗後不到2週就給予舒立瑞，這70位病人有64位病人接受預防腦膜炎感染抗生素直到接種疫苗後至少2週，給予接受舒立瑞病人預防性抗生素的效益或風險尚未建立。接種疫苗可降低腦膜炎球菌感染的風險，但未能完全消除感染的風險。在臨床試驗中，196位PNH病人有2位在接受舒立瑞治療時，出現嚴重腦膜炎球菌感染，這2位都有接種疫苗[參見 不良反應(6.1)]。在非PNH病人的臨床試驗中，有1位未接種疫苗病人出現腦膜炎球菌菌性腦膜炎。此外，130位曾接種疫苗的aHUS病人中，有3位在接受舒立瑞治療時，出現腦膜炎球菌感染[參見 不良反應(6.1)]。應密切監測病人是否有腦膜炎球菌感染的早期徵與症狀，若懷疑受到感染應立即進行評估。腦膜炎球菌感染若未被察覺及早治療，可能迅速發展到危及性命致死的程度。正在治療嚴重腦膜炎球菌感染的病人應停用舒立瑞。

5.2 其他感染

舒立瑞會阻斷末端補體活化作用，因此使病人特別容易受到感染，尤其是受到有荚膜細菌感染。此外，曾有免疫功能低下與中性白血球減少之病人發生Aspergillus感染。以舒立瑞治療的兒童可能增加肺炎鏈球菌與B型肝炎流行性感冒嗜血桿菌(Hib)引發嚴重感染的風險。以舒立瑞治療的兒童應依據傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)準則給予預防肺炎鏈球菌與B型肝炎感冒嗜血桿菌(Hib)感染的疫苗接種。任何有全身性感染的病人給予舒立瑞時，應特別小心。

5.3 舒立瑞停藥後監測疾病表現

PNH治療停止後

舒立瑞停藥後，應監測病人有無溶血，至少監測8週。

aHUS治療停止後

舒立瑞停藥後，應密切監測aHUS病人有無血栓性微血管病變(TMA)併發症的徵象與症狀，至少監測12週。在aHUS臨床試驗中，有18位(5位在前瞻性試驗)停用舒立瑞，有5位病人在滿月1次劑量後出現TMA併發症，這5位病人中有4位重新開始給予舒立瑞。在上市後使用經驗中，有案例報告指出一些病人在沒有TMA表現的情形下停用了舒立瑞，在這段期間其中一部分病人有新的TMA發生，而一部分病人則沒有新的TMA發生。TMA的臨床徵象與症狀也包含心智狀態改變、癱瘓、心臟病、呼吸困難或血栓。此外，下列檢驗數據的變化可能確認是TMA併發症。下列項目中出現兩項或其中一項重複檢出：血小板數比舒立瑞治療期間的最高血小板數或基線時血小板數減少25%或以上、血中肌酐值比舒立瑞治療期間谷底時或基線時增加25%或以上、血片DNA值比舒立瑞治療期間谷底時或基線時增加25%或以上。若舒立瑞停藥後出現TMA併發症，可考慮再給予舒立瑞。血漿療法[血漿分離術、血漿交換或新鮮冷凍血漿(PE/PI)]或適當的特定器官支持性療法。

5.4 血栓的預防與處置

未知在舒立瑞治療期間停用抗凝血藥物的效果。因此，舒立瑞治療期間不可改變抗凝血藥物的治療。

5.5 輸注反應

舒立瑞跟所有蛋白質製劑一樣，都可能引起輸注反應，包括無害性過敏反應或其他過敏反應。在臨床試驗中，並無病人出現停用舒立瑞的輸注反應。若出現心血管不穩或呼吸變差的病徵，停止輸注舒立瑞並作適當的支持性醫療處置。

6 不良反應

下列各項嚴重不良反應已在仿單其他章節內詳細說明：

- 嚴重腦膜炎球菌感染[參見 警告與注意事項(5.1)]。
- 其他感染[參見 警告與注意事項(5.2)]。
- 舒立瑞停藥後監測疾病表現[參見 警告與注意事項(5.3)]。
- 血栓的預防與治療[參見 警告與注意事項(5.4)]。
- 輸注反應[參見 警告與注意事項(5.5)]。

6.1 臨床試驗

由於不同臨床試驗進行時的條件各不相同，一種藥物臨床試驗所觀察到的不良反應發生率不可直接拿來與另一種藥物臨床試驗不良反應發生率相比較，也無法反映出藥物上市後所見到的不良反應發生率。

接受舒立瑞治療病人最重要的不良反應是腦膜炎球菌感染。在PNH臨床試驗中，有2位病人出現腦膜炎球菌敗血症。這兩位病人之前都曾接種腦膜炎球菌疫苗。在非PNH病人的臨床試驗中，有一位未接種疫苗病人出現腦膜炎球菌腦膜炎。

一位收錄在回溯性aHUS試驗的病人，在試驗後追蹤期間出現腦膜炎球菌敗血症，此位病人之前有接種疫苗[參見警告與注意事項(5.1)]。

PNH

下列所述資料反映出在196位年齡介於18到85歲的PNH成年病人有舒立瑞暴露，其中55%為女性。所有病人皆有血管內溶血的徵兆或症狀。舒立瑞的研究包括一項安慰劑對照臨床試驗(共15位病人接受舒立瑞療法、44位病人接受安慰劑)。一項單臂臨床試驗以及一項長期延伸試驗。共有182位病人有舒立瑞暴露超過一年。所有病人皆接受舒立瑞建議劑量療法。表四列出發生率在5%或以上的舒立瑞組不良反應，且這些不良反應發生率比安慰劑組高。

	舒立瑞 (N=43)	安慰劑 (N=44)
不良反應		
頭痛	19 (44)	12 (27)
咽喉痛	10 (23)	8 (18)
背痛	8 (19)	4 (9)
噁心	7 (16)	5 (11)
腹瀉	5 (12)	1 (2)
咳嗽	5 (12)	4 (9)
單純型皰疹感染	3 (7)	0
鼻竇炎	3 (7)	0
呼吸道感染	3 (7)	1 (2)
便秘	3 (7)	2 (5)
肌肉痛	3 (7)	1 (2)
四肢痛	3 (7)	1 (2)
頭痛或症狀	2 (5)	1 (2)

舒立瑞® 濃縮靜脈輸注液300毫克

Soliris® 300 mg concentrate for solution for infusion

衛部罕罕疫苗輸字第 000016 號
本藥限由醫師使用

完整處方資訊

警告：嚴重腦膜炎球菌感染
進行舒立瑞治療的病人，曾有過發生危及性命或致死性腦膜炎球菌感染症的案例。腦膜炎球菌感染若未被察覺及早治療，可能迅速發展到危及性命或致死的程度[參見 警告與注意事項(5.1)]。
• 應遵守傳染病防治諮詢委員會預防接種組(ACIP)對腦膜炎預防注射的最新建議給予補體缺乏病人接種腦膜炎球菌疫苗。
• 除非延後給予舒立瑞療法的危險性遠大於出現腦膜炎球菌感染的危險性，否則應安排病人接種腦膜炎球菌疫苗2週後，再施打第一劑舒立瑞[參見 警告與注意事項(5.1)]嚴重腦膜炎球菌感染關於處理腦膜炎球菌感染風險的指引]
• 監測病人是否有腦膜炎球菌感染的早期病徵，若懷疑受到感染應立即進行評估。

1 適應症與用法

- 治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)病人。說明: Soliris治療需要輸血或曾有血栓併發症的病人。
- 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人。說明: 過去一星期內接受至少4次血漿治療後血小板計數低於正常值的病人。

使用限制

舒立瑞不可以用於治療Shiga toxin E.coli相關的溶血性尿毒症候群的病人。

2 劑量與給藥方式

依據現行傳染病防治諮詢委員會預防接種組(ACIP)準則給予病人接種疫苗，以減少嚴重感染之風險 [參見 警告與注意事項(5.1)]。

限用靜脈注射給藥

2.1 建議劑量療法 - PNH

舒立瑞療法如下：
• 頭4週每週給予7600 mg，接著
• 1週後給予第5次劑量300 mg，然後
• 每週給予 900 mg
舒立瑞應按照建議劑量療法的時間點或在這些時間點前後兩天內給藥[參見 警告與注意事項(5.5)]。

2.2 建議劑量療法 - aHUS

對於≥18歲以及18歲以上病人，舒立瑞療法如下：

- 頭4週每週給予900 mg，接著
- 1週後給予第5次劑量1200 mg，然後
- 每週給予 1200 mg

18歲以下病人的舒立瑞劑量應依據體重按照下列表格內計畫 (表一)

表一、18歲以下病人的建議劑量

病人體重	初劑量	維持劑量
40 kg 以及40 kg 以上	每週900 mg x 4 次劑量	第5週1200 mg，之後每2週1200 mg
30 kg 到 < 40 kg	每週600 mg x 2次劑量	第5週900 mg，之後每2週 900 mg
20 kg 到 < 30 kg	每週600 mg x 2次劑量	第3週 600mg，之後每2週 600 mg
10 kg 到 < 20 kg	每週600 mg x 1次劑量	第3週300 mg，之後每2週300 mg
5 kg 到 < 10 kg	每週300 mg x 1次劑量	第3週300 mg，之後每3週300 mg

舒立瑞應按照建議劑量療法的時間點或在這些時間點前後兩天內給藥。同時進行血漿分離術(plasmapheresis)或血漿置換或輸注新鮮冷凍血漿 (FFP/PI)的aHUS病人需給予舒立瑞補充劑量(表二)。

表二、進行FFP/PI後，舒立瑞補充劑量表

處置類型	最接近血置換置前之舒立瑞給藥劑量	舒立瑞補充劑量	舒立瑞補充劑量給藥時間點
血漿分離術或血置換	300 mg	每次血漿分離術或血置換後給予300mg	每次血漿分離術或血置換後60分鐘內
	≥600 mg	每次血漿分離術或血置換後給予600mg	
輸注新鮮冷凍血漿	≥300 mg	每次新鮮冷凍血漿輸注前給予300mg	每次新鮮冷凍血漿輸注前60分鐘

2.3 製劑稀釋簡章

應以下列步驟將舒立瑞稀釋成濃度為 5 mg/mL的混合液：

- 以滅菌針筒將舒立瑞從注射瓶中抽出所需劑量。
- 將建議劑量移入輸注袋中。
- 將適當量(藥量與稀釋液同體積)的0.9%氯化鈉注射用溶液(符合USP規格)、0.45%氯化鈉注射用溶液(符合USP規格)、5%葡萄糖水注射液(符合USP規格或林格氏注射液(符合USP規格)加入輸注袋中，使舒立瑞稀釋成最終總量5 mg/mL。最終濃度為 5 mg/mL的舒立瑞輸注總體積應如下：300 mg劑量為60 mL、600 mg劑量為120 mL、 900 mg劑量為180 mL，1200 mg劑量為240 mL。(表三)

表三：舒立瑞配製與稀釋

舒立瑞劑量	稀釋體積	最終體積
300 mg	60 mL	60 mL
600 mg	60 mL	120 mL
900 mg	90 mL	180 mL
1200 mg	120 mL	240 mL

輕輕地上下倒轉含舒立瑞稀釋液的輸注袋，以確保藥品與稀釋液充分混合。由於本藥品不含防腐劑，注射瓶中任何未用完部分皆需丟棄。

輸注前將稀釋液置放於室溫環境[8°-25° C, 64-77° F]中其回溫。除了用環境室溫使其回溫外，該混合液絕對不可用微波或其他熱源加熱。輸注藥品給藥前，應以肉眼檢視是否有異物或變色。

2.4 給藥

不可直接靜脈推入或快速靜脈打入。

成年病人應以超過35分鐘的時間經由重力輸注、針筒幫浦或輸液幫浦等方式靜脈輸注投與舒立瑞稀釋液，兒科病人則應以1-4小時的時間藉由重力輸注、針筒幫浦或輸液幫浦等方式靜脈輸注投與舒立瑞稀釋液。舒立瑞混合稀釋液在2-8° C (36-46° F) 以及室溫下可放置24小時不會變質。

ALEXION Information Legend Box				Printing Colours	Non Printing Colours
Item Number :	700860	Replacing Item Number :	700511	BLACK	Profile
Version :	02	DTP :	Barry McCann		Technical Info
Date :	20/March/2018	Pharmacode :	N/A		Glue
Product :	LF SOLIRIS 300MG Vial ADMF-TW	Barcode :	N/A		
Component Type :	Leaflet	Barcode Type :	N/A		
Country :	TW	Edge Code :	N/A		

9 臨床藥理學

9.1 作用機轉

舒立瑞的主成分eculizumab是一種單株抗體，此抗體能與補體蛋白C5有高度親和性的結合，從而抑制C5斷裂成C5a與C5b，並防止末端補體複合物C5b-9的產生。舒立瑞會抑制PNH病人末端補體媒介之血管內溶血，且能抑制aHUS病人補體媒介之血性性微血管病變(TMA)。

PNH症是因為一項基因突變導致產生大量缺乏末端補體抑制劑的不正常的紅血球(所謂的PNH細胞)，這使得PNH紅血球持續末端補體媒介的破壞特別敏感，這種破壞作用和這些PNH細胞的喪失(血管內溶血)造成紅血球數過低(貧血)。

• 疲勞、功能障礙、疼痛、尿色暗沉、呼吸困難以及血栓。
aHUS能因補體活性調節功能障礙造成失控的末端補體活化，血小板活化、內皮細胞受損與血性性微血管病變。

9.2 藥物藥效學

在安慰劑對照的PNH臨床試驗中，以建議劑量給予舒立瑞可減少溶血，這可由血中LDH濃度從基線時 2200 ± 1034 U/L (平均値 ± 標準差)降至第1週時的 700 ± 388 U/L 顯現出來，此作用一直持續到第26週 (327 ± 433 U/L)試驗結束。在另一個單臂臨床試驗中，舒立瑞可維持此作用到52週 [參見 臨床試驗(11)]。

9.3 藥物動力學

自40位接受舒立瑞建議劑量療法的PNH病人取得多次劑量藥動學(PK)資料後，以標準單室模式作群體PK分析參見劑量與給藥方式(2.1)。在此模式下，一位體重70kg的典型PNH病人之舒立瑞廓清率為22 mL/hr，分佈體積為7.7 L，半衰期為272 ± 82 hrs (平均值 ± 標準差)，到了第26週時，所見到的舒立瑞平均最高與最低血中濃度分別為194 ± 76 mcg/mL 和97 ± 60 mcg/mL。

自試驗1、試驗2和試驗3的57位接受舒立瑞建議劑量療法的aHUS病人取得多次劑量藥動學(PK)資料後，以標準單室模式作第2個群體PK分析。在此模式下，一位體重70kg的典型aHUS病人之舒立瑞廓清率為14.6 mL/hr，分佈體積為6.14 L，半衰期為261 ± 82 hrs (平均值 ± 標準差)，到了第26週時，所見到的舒立瑞平均最高與最低血中濃度分別為109 ± 32 x10⁶/L 增加到169 ± 72 x10⁶/L，此療效在2週的試驗期210 ± 68 天(平均值 ± SD)持續到2年後(210 ± 68 x10⁶/L)。

也有研究在血漿交換處置期間eculizumab的廓清率與半衰期，血漿交換會使eculizumab 的廓清率增加到3660mL/hr，使其半衰期減少到1.26 hr，建議正在作血漿交換或血漿輸注的aHUS病人要給予舒立瑞時，應增加劑量(參見 劑量與給藥方式(2.2))。

未特別針對特定族群如性別、種族、年齡(老年或腎或肝不全病人進行舒立瑞的PK研究)。

aHUS臨床試驗包括了孩童與青少年病人(18歲以下)以及腎功能不全的病人[參見 臨床試驗(14)]。族群PK分析顯示不同的年齡、性別、種族與腎功能不會影響 eculizumab的PK值。

10 非臨床毒性

10.1 致癌性、致畸性、生育損害

Eculizumab 未曾作過長期動物致癌性實驗。Eculizumab 未曾作過基因毒性實驗。

未曾對動物實驗研究eculizumab 對生育力的影響。雄鼠與雌鼠靜脈注射相當於舒立瑞臨床劑量4-8倍的鼠源抗C5抗體，結果發現對交配或生育力沒有不良影響。

11 臨床試驗

11.1 PNH

一項為期26週、隨機分派、雙盲的安慰劑對照試驗(試驗1)，研究有溶血問題的PNH病人使用舒立瑞的安全性與療效。另一項為期52週的單臂試驗(試驗2)以及一項長期延伸試驗也是研究以舒立瑞治療的PNH病人。病人在以舒立瑞治療前有先接種髓膜炭球菌疫苗。所有試驗使用的舒立瑞劑量如下：每 7 ± 2 天給予 900 mg 共4週，之後在 7 ± 2 天後給予 900 mg，接著 每14 ± 2 天給予900mg，到試驗結束。舒立瑞是以靜脈輸注25-45分鐘的時間給藥。

試驗1:

PNH病人進入試驗前12個月內至少有过4次輸血，以流式細胞儀確認至少有10w%PNH細胞且血小板數至少有100,000/ μ m³，將這些病人隨機分派為舒立瑞組(43人)或安慰劑組(44人)。病人在隨機分派前先行初步篩察，確認需要輸注RBC，並確認血色素濃度(設定點)，由此定義每位病人血色素穩定狀態應與輸血結果。有症狀的病人其血色素設定點為小於或等於0 g/dL，無症狀的病人為小於或等於7 g/dL。溶血試驗將包括而血色素達到穩定的病人比例、輸注RBC單位數、疲勞程度以及健康狀態相關的生活品質。達成血色素穩定的病人，病人在整個26週試驗期間，都必須維持血色素濃度在血色素設定點以上，並免除輸注RBC。溶血主要由測量血中LDH濃度來監測。PNH RBC的比例則由流式細胞儀來監測。在基線時接受抗凝血劑以及全身性皮質類固醇的病人仍繼續使用這些藥品。基線時兩組病人特性相似(參見 表八)。

試驗參數	安慰劑	舒立瑞
試驗參數	N=44	N=43
平均年齡(SD)	38 (13)	42 (16)
性別：女性(%)	29 (66)	23 (54)
曾有過再生不良性貧血或骨髓造血不良症候群(%)	12 (27)	8 (19)
曾發生過血栓(事件)	8 (11)	9 (16)
併用抗凝血劑(%)	20 (46)	24 (56)
併用類固醇/免疫抑制劑(%)	16 (36)	14 (33)
過去12個月每位病人輸注RBC單位數(中位數[Q1,Q3])	17 (14, 25)	18 (12, 24)
設定點時平均 Hgb (g/dL)濃度 (SD)	8 (1)	8 (1)
治療前LDH濃度(中位數, U/L)	2,234	2,032
基線時游離血色素(中位數, mg/dL)	46	41

比起安慰劑組病人，舒立瑞組病人溶血顯著降低(p< 0.001)，從血色素穩定性增加與RBC輸血需求減少指出，貧血獲得改善(參見 表九)。病人依據試驗RBC輸血量分成三層級(1-4單位、15-25單位、≥25單位)。在每一層級病人都可以觀察到這些作用。以舒立瑞治療3週後，病人比較不疲累且健康相關的生活品質有所改善。由於試驗的樣本數跟試驗時間不足，無法判斷舒立瑞對血栓事件的效果。

	安慰劑	舒立瑞
達到血色素穩定的病人百分比	44人	43人
每位病人輸注RBC單位數(中位數)(範圍)	0	49
免除輸血(%)	10(2-21)	0 (0 - 16)
試驗結束時LDH濃度(中位數,U/L)	2,167	239
試驗結束時游離血色素濃度(中位數,mg/dL)	62	53

試驗2 與延伸試驗:

進入試驗前24個月內至少有过1次輸血，且血小板計數至少30,000/ μ m³的PNH病人接受舒立瑞治療52週，有63%病人併用抗血栓藥，40%病人併用全身性皮質類固醇。整體而言，97位病人中有96位病人完成試驗(1位病人死於血栓事件)。由血清LDH濃度顯示，血中溶血量在整個試驗期間減少，因此病人接受輸血需求減少。疲乏減輕。一項長期延伸試驗共收錄了187位使用舒立瑞治療的PNH病人，各組病人在10到51個月的舒立瑞建議劑量期間持續有血管內溶血量減少情形，與治療前相同期間相比，舒立瑞治療期間較少發生血栓事件。不過，大部分病人有併用抗凝血劑，未研究在舒立瑞治療期間停用抗凝血劑的作用(參見 警告與注意事項5.4)。

11.2 非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)

共有5項單臂試驗(包括4項前瞻性試驗:aHUS試驗1、試驗2、試驗4和試驗5)以及1項回顧性試驗(aHUS試驗3)評估了舒立瑞治療aHUS的安全性與療效。aHUS病人在接受舒立瑞治療前，先接種髓膜炭球菌疫苗，有的病人接受預防性抗生素療法，直到接種疫苗後2週，成年病人與青少年病人的舒立瑞劑量如下：頭4週，每 7 ± 2天給予 900mg，之後，在 7 ± 2 天後給予 200mg，接著每14 ± 2天給予1200mg。在aHUS試驗1與試驗2中，40kg以下兒科病人的劑量依體重而近參見劑量與給藥方式(2.2)。療效評估指標是基於血性性微血管病變(TMA)狀況。

★ TMA療效終點包括下列變化：

- 從基線起的血小板數目變化
- 血液學恢復正常(血小板數與LDH濃度持續正常至少4週)
- TMA完全反應(血液學恢復正常加上最少4週的血肌酸酐下降至少25%)
- 無TMA事件狀態(至少有12週未發生血小板數自基線起降低≥25%、需要血漿交換或輸注血漿、以及新的透析需求)
- 每日TMA處置率(定義為每人每天需要的血漿交換、輸注血漿或新的透析數)

BACK

對PEPI 反應不佳的aHUS(aHUS試驗1)

aHUS試驗1所收錄病人為在篩選前1週已經接受過至少4次PEPI治療仍出現血性性微血管病變(TMA)者，有一位病人因無法耐受PEPI治療，在篩選前1週未給予PEPI，為了符合收錄條件，所收錄病人的血小板數必須 ≤150 x 10⁹/L，具有溶血證據如血中LDH濃度升高、血肌酸酐超過正常值上限但還不需要長期透析。病人中位數年齡為28歲(從17到88歲不等)。aHUS試驗1所收錄的病人ADAMTS13活性濃度必須超過5%，試驗中所觀察到的ADAMTS13活性濃度值在70%到121%間，76%病人有補體調節因子突變或檢出自體抗體。表十摘要列出aHUS試驗1所收錄病人基線時臨床主與疾病相關之特性。

參數	aHUS 試驗1 N=17
從aHUS 確診到進入篩選的時間(中位數[月]) (最小值，最大值)	10 (0.26, 236)
從最近 TMA臨床表現到篩選的時間(中位數[月]) (最小值，最大值)	<1 (<1, 4)
基線時血小板數(× 10 ⁹ /L)，中位數 (範圍)	118 (62, 161)
基線時 LDH濃度 (U/L)，中位數 (範圍)	269 (134, 634)

在aHUS試驗1中，病人接受舒立瑞治療至少26週，在aHUS試驗1中，舒立瑞療法的中位數時間約100週(從2週到145週不等)。

由eGFR檢驗值顯示在舒立瑞治療期間，腎功能得以維持和改善。平均eGFR(±SD)值從基線時的23 ± 15 mL/min/ 1.73m² 增加到26週時的56 ± 40 mL/min/1.73m²，此療效維持2年(56 ± 30 mL/min/1.73m²)-之久，5位在基線時需作透析的病人中有4位可以停用透析。

給予舒立瑞後，觀察到病人的末端補體活性比基線時低，血小板數則比基線高，從基線到試驗26週後平均血小板數的升高顯示，舒立瑞會降低補體媒介TMA活性的徵象。在aHUS試驗1進行1週後，平均血小板數(±SD)從基線時的109 ± 32 x10⁹/L 增加到169 ± 72 x10⁹/L，持續到2年後(210 ± 68 x10⁹/L)。

在治療超過26週後，又有2位病人，血液學恢復正常並呈現TMA完全反應，所有有反應的病人皆能維持血液學正常與TMA完全反應。在aHUS試驗1中，確認有補體調節因子蛋白質基因突變的病人與沒有檢出突變的病人，對舒立瑞的反應無差別。表十一、aHUS 試驗 1的整體療效。

療效參數	aHUS 試驗 1 在26週時 N=17	aHUS 試驗 1 在2年後 N=17
TMA 完全反應，人數 (%)	11 (65)	13 (77)
TMA完全反應的中位數時間，週 (範圍)	38 (25, 56)	99 (25, 139)
eGFR 改善值 ≥15 mL/min/1.73 m ² , n (%)，eGFR達到改善的中位數時間，天 (範圍)	9 (53)	10 (59) ND
血液學恢復正常，人數 (%)	251 (70, 392)	13 (79)
血液學恢復正常(中位數時間，週 (範圍)	37 (25, 42)	99 (25, 145)
無TMA 事件狀態，人數 (%)	15 (88)	15 (88)
每日 TMA 處置率，中位數 (範圍)	37 (88)	15 (88)
Eculizumab 治療前	0.82 (0.04, 1.52)	0.82 (0.04,1.52)
Eculizumab 治療期間	0 (0, 0.31)	0 (0, 0.36)

¹ 資料截止點 (2010-9-8)。

² 資料截止點 (2012-4-20)。

對PEPI敏感的aHUS病人(aHUS試驗 2)

aHUS試驗2所收錄的病人包括長期接受PEPI而未出現進行中血性性微血管病變(TMA)-之血液徵象者，所有病人在初次給予舒立瑞前，皆有每週接受至少3次PEPI(但每週不超過3次)，為期至少36週。aHUS試驗2在舒立瑞治療前進行篩選的病人A-病人，中位數年齡為29歲(從13歲到83歲不等)。aHUS試驗2所收錄的病人其ADAMTS13活性濃度必須超過5%。本試驗中所觀察到的濃度範圍為37%-118%，70%病人有明確的補體調節因子突變或自體抗體。表十二摘要列出aHUS試驗2所收錄的病人，在基線時主要臨床特性與疾病相關特性。

參數	aHUS 試驗 2 N = 20
從aHUS 確診到進入篩選的中位數時間[月X最小值，最大值]	48 (0.66, 286)
從 最近出現TMA臨床表徵到進入篩選的中位數時間[月X最小值，最大值]	9 (1, 45)
基線時血小板數 (×10 ⁹ /L)，中位數 (範圍)	218 (105, 421)
基線時 LDH濃度 (U/L)，中位數 (範圍)	200 (151, 391)

在aHUS試驗2中，病人接受至少26週的舒立瑞治療。aHUS試驗2的舒立瑞中位數治療時間大約是114週(從26週到129週不等)。

由eGFR檢驗值得知，舒立瑞治療期間腎功能維持不變。基線時，平均eGFR (± SD)為 31 ±19 mL/min/1.73m²，治療26週後維持在 (37±21 mL/min/1.73m²)，到2年後仍繼續維持在 (40±18 mL/min/1.73m10²)。接受舒立瑞的病人中，沒有人需要接受新的透析。

所有病人在開始進行舒立瑞治療後，皆有末端補體活性降低，由基線到26週時的平均血小板數的增加顯示，舒立瑞會降低補體媒介TMA活性徵象，即使不使用PEPI，血小板數仍能維持在正常濃度。基線時，平均血小板數(±SD)為 228 ± 78 x 10⁹/L，第26週時為233 ± 69 x 10⁹/L，到2年時則為224 ± 52 x 10⁹/L。當治療持續多於26週後，又有1位病人達到TMA完全反應，所有有反應的病人皆能維持血液學正常與TMA完全反應。在aHUS試驗2中，明確有補體調節因子蛋白質基因突變的病人與未檢出突變的病人，對舒立瑞的反應無差別。

表十三、摘要列出aHUS試驗 2 的療效結果

療效參數	aHUS 試驗2在26週時 N=20	aHUS 試驗2在2年後 N=20
TMA完全反應，人數 (%)	5 (25)	11 (55)
TMA完全反應的中位數時間(週) (範圍)	32 (12, 38)	68 (38, 109)
eGFR 改善 ≥15 mL/min/1.73 m ² ，人數 (%)	1 (5)	8 (40)
無TMA事件狀態，人數 (%)	16 (80)	19 (95)
每日 TMA處置率，中位數 (範圍)	0.23 (0.05, 1.07)	0.23 (0.05, 1.07)
Eculizumab 治療前	0	0 (0, 0.01)
Eculizumab 治療期間	0	0 (0, 0.01)
血液學恢復正常，人數 (%)	18 (90)	18 (90)
血液學恢復正常(中位數時間)中位數(範圍) ²	38 (22, 52)	114 (33, 125)

¹ 資料截止點 (2010-9-8)。

² 資料截止點 (2012-4-20)。

³ 以 ANOVA模式反覆測量法在每次給藥後的測量天(排除第1到4天計算所得)。

⁴ 在 aHUS 試驗 2中，基線時有85% 病人的血小板數正常，80%病人的血中LDH濃度正常，也就是說此群體的血液學恢復正常反映出在沒有使用PEPI情況下仍維持各種正常參數。

aHUS病人的回顧性試驗(aHUS試驗 3)

aHUS回顧性試驗(aHUS試驗3)所得療效結果大致上與2項前瞻性試驗所得一致。由治療後平均血小板數比基線時高可知，舒立瑞能降低補體媒介之TMA活性徵象。平均血小板數(±SD)從基線時的171 ± 83 x10⁹/L 增加到治療1週後為233 ±109 x10⁹/L，此治療持續到26週(第26週平均血小板數(±SD) 為：254 ± 79 x10⁹/L)。

aHUS試驗3共有19位兒科病人(年齡介於2個月到17歲之間)接受舒立瑞治療。2歲以下兒童(5位)接受舒立瑞治療的中位數時間為16週(3週到70週不等)，2歲到<12歲的兒童(10位)則為31週(19週到63週不等)，12到<18歲的病人(4位)則為38週(1週到69週不等)。53%的兒科病人檢出補體調節因子突變或自體抗體。

整體而言，這些兒科病人的療效結果與aHUS試驗1與試驗2所見的療效相當一致(表十四)，在舒立瑞治療期間未有任何兒科病人需要開始新的透析。

表十四、aHUS 試驗 3中兒科病人的療效結果

療效參數	<2 歲 (N=5)	2歲到<12 歲 (N=10)	12歲到<18歲 (N=4)	總計 (N=19)
TMA 完全反應，人數 (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
eGFR 改善 ≥15 mL/min/1.73 m ² 的病人，人數(%) ²	2 (40)	6 (60)	1 (25)	9 (47)
血小板數恢復正常，人數 (%) ²	4 (80)	10 (100)	3 (75)	17 (89)
血液學恢復正常，人數 (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
每日TMA處置率，中位數(範圍)	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 1)	0.31 (0.00, 2.38)
Eculizumab 治療前				
Eculizumab 治療期間	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)	0.00 (0.00, 0.08)

¹ 至少4週內有連續2次以上的檢驗血小板數在150,000 X 10⁹/L以上，就可稱為血小板數恢復正常。

² 在9位 eGFR改善15 mL/min/1.73 m² 以上的病人中，1位在整個試驗期間都有接受透析，另1位在腎臟同種異體移植後接受舒立瑞預防性治療。

aHUS成年病人(aHUS試驗4)

aHUS試驗4收錄有血性性微血管病變(TMA)徵象的病人。為了符合收錄條件，所收錄病人的血小板數必須小於正常值下限(LLN)，出現血中LDH值升之溶血證據及血肌酸酐值高於正常值上限，但不需要長期透析。病人年齡中位數為35歲(從18歲到80歲不等)。aHUS試驗4所收錄病人的ADAMTS13 活性濃度都必須大於5%，本試驗中所見到的濃度範圍為28%到118%，51%病人有明確的補體調節因子突變或自體抗體。總共有35位病人在eculizumab給藥前有接受PEPI。表十五 摘要列出aHUS試驗4所收錄病人在基線時的臨床與疾病相關特性。

參數	aHUS 試驗 4 N=41
從 aHUS 確診到開始藥物治療試驗的時間[月]，中位數(範圍)	0.79 (0.03 ~ 311)
從最近臨床TMA表徵到給予第一劑藥物治療的時間(月)，中位數(範圍)	0.52 (0.03-19)
基線時血小板數 (× 10 ⁹ /L)，中位數 (範圍)	125 (16 ~ 332)
基線時 LDH濃度 (U/L)，中位數 (範圍)	375 (131 ~ 3318)

aHUS試驗4的病人接受至少26週的舒立瑞，在aHUS試驗4中，舒立瑞治療的中位數時間約為56週(從13週到86週不等)。

由eGFR檢驗所見，在舒立瑞治療期間腎功能有改善。平均eGFR (± SD) 基線時為 17 ± 12 mL/min/1.73m²，在26週時增加到 47 ± 24 mL/min/1.73m²。24位在基線時需要透析的病人中，有20位在舒立瑞治療期間可以停止透析。

舒立瑞治療開始後，末端補體活性比基線時低且血小板數比基線時高。從基線時到26週後血小板數的增加可知，舒立瑞降低補體媒介的TMA活性徵象。在aHUS試驗4中，平均血小板數(±SD)在基線時為119 ± 66 x10⁹/L，1週後增加為200 ± 84 x10⁹/L，此療效持續至26週(26週時平均血小板數(±SD)為：252 ± 70 x10⁹/L)。在aHUS試驗4中，具有補體調節因子蛋白質基因突變或對H因子自體抗體的病人與不具有突變或自體抗體的病人對舒立瑞的反應無差別。表十六列出aHUS試驗4的各項療效結果。

療效參數	aHUS 試驗 4 (N =41)
TMA 完全反應，人數 (%)	23 (56)
eGFR 改善 ≥15 mL/min/1.73 m ² 的病人，人數 (%)	23 (56)
TMA完全反應的中位數時間，週 (範圍)	42 (6, 75)
eGFR 改善值 ≥ 15 mL/min/1.73 m ² 的病人，人數 (%)	22 (54)
血液學恢復正常，人數 (%)	36 (88)
血液學恢復正常的中位數時間，週 (範圍)	46 (10, 75)
無TMA 事件狀態，人數 (%)	37 (90)
每日 TMA 處置率，中位數 (範圍)	0.63 (0, 1.38)
Eculizumab 治療前	0.63 (0, 1.38)
Eculizumab 治療期間	0 (0, 0.58)

兒科與青少年-aHUS病人(aHUS試驗5)

aHUS試驗5所收錄病人條件為：血小板數小於正常值下限，出現血清LDH高於正常值上限等溶血證據以及血中肌酸酐濃度依年齡≥97百分比，且不需要長期透析。病人年齡中位數為6.5歲(從5個月到17歲不等)。aHUS試驗5所收錄病人的ADAMTS13 活性濃度都必須大於5%，本試驗中所見到的濃度範圍為38%到121%，50%病人有補體調節因子突變或自體抗體。總共有10位病人在eculizumab給藥前曾接受PEPI。表十七摘要列出aHUS試驗5所收錄病人在基線時的臨床與疾病相關的臨床特性。

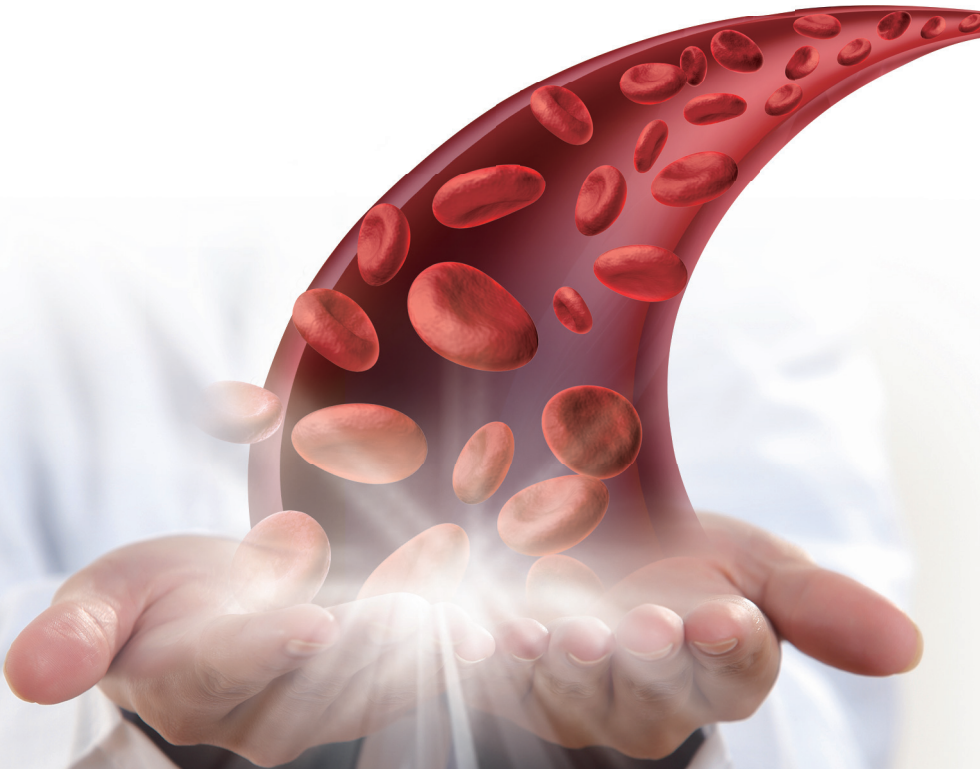
參數	1 個月大到<12歲的病人(N=18)	所有病人 (N=22)
從 aHUS 確診到開始使用試驗藥物的時間[月]，中位數(範圍)	0.51 (0.03 ~ 58)	0.56 (0.03-191)
從最近臨床TMA表徵到給予第一劑藥物治療的時間(月)，中位數(範圍)	0.23 (0.03 ~ 4)	0.2 (0.03-4)
基線時血小板數 (x 10 ⁹ /L)，中位數 (範圍)	110 (19-146)	91 (19-146)
基線時 LDH濃度 (U/L)，中位數 (範圍)	1510 (282-7164)	1244 (282-7164)

aHUS試驗5的病人接受舒立瑞治療至少26週，給予舒立瑞治療時間的中位數大約是44週(從1次劑量到86週不等)，在舒立瑞治療期間以eGFR檢驗顯示腎功能有改善。平均eGFR (± SD)在基線時是33 ± 30 mL/min/1.73m²，26週後增加到 98 ± 44 mL/min/1.73m²。20位在基線時CKD分期。≥2的病人有17位(85%)治療後CKD分期改善 ≥1期，16位年齡在1個月到<12歲且在基線時CKD分期。≥2的病人中，有14位(88%)治療後CKD分期改善 ≥1期，11位在基線時需要透析的病人接受舒立瑞治療後，有9位可以停止透析。從5個月大到17歲的各年齡層病人都對治療有反應。

所有病人開始進行舒立瑞治療後，都有末端補體活性降低現象。從基線時到治療26週後平均血小板數的增加可知，舒立瑞會減少補體媒介TMA活性之徵象。平均血小板數(±SD)在基線時為 88 ± 42 x10⁹/L，1週後增加為281 ± 123 x10⁹/L，直到 26週後仍持續增加 (第26週時平均血小板數(±SD)為：293 ± 106 x10⁹/L)。在aHUS試驗5中，具有補體調節因子蛋白質基因突變或對H因子有自體抗體的病人與不具有突變或自體抗體的病人對舒立瑞的反應無差別。表十八為aHUS試驗5的各項療效統計。

表十八: aHUS 試驗 5 的療效結果		
療效參數	1 個月大到 <12歲的病人 (N=18)	所有病人 (N=22)
TMA完全反應,人數 (%)	11 (61)	14 (64)
95% CI	36, 83	41, 83
TMA完全反應的中位數時間,週 (範圍)	40 (14, 77)	37 (14, 77)
GFR 改善值 ≥ 15 mL/min/1.73 $\cdot$ m ² 人數 (%)	16 (89)	19 (86)
血液學完全恢復正常,人數 (%)	14 (78)	18 (82)
血液學完全恢復正常的中位數時間,週 (範圍)	38 (14, 77)	38 (14, 77)
死亡事件發生,人數 (%)	17 (94)	21 (95)
每日 TMA 廢置率,中位數 (範圍)		
Eculizumab 治療前	0.2 (0, 1.7)	0.4 (0, 1.7)
Eculizumab 治療期間	0.0 (0, 0.0)	0.0 (0, 0.0)

Physician's guide to prescribing for patients with PNH



WHAT IS SOLIRIS[®]? ¹

SOLIRIS is a recombinant humanised monoclonal antibody targeting the complement protein C5.

It protects PNH red blood cells from chronic intravascular haemolysis by specifically binding to the complement protein C5 with high affinity; thereby inhibiting its cleavage to C5a and preventing the generation of the terminal complement complex C5b-9. Therefore SOLIRIS inhibits terminal complement mediated intravascular haemolysis in PNH patients.¹

SOLIRIS is a first-in-class, humanised monoclonal antibody targeting C5

- SOLIRIS binds to C5 with high affinity
- SOLIRIS blocks activation of terminal complement components C5a and C5b-9
- SOLIRIS preserves the proximal pathway defence mechanisms

SOLIRIS INDICATIONS ¹

SOLIRIS (eculizumab) is indicated for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH).

Explanation: SOLIRIS treatment is for patients who require transfusion, or who have ever had thromboembolic complications.

IMPORTANT SAFETY INFORMATION ¹

Due to its mechanism of action, the use of SOLIRIS increases the risk of severe infection and sepsis, especially meningococcal infection (*Neisseria meningitidis*) for the patient.

The following steps must be taken to minimise the risk of infection and the risk of poor outcomes following infection:

- **Vaccinate your patients with a meningococcal vaccine at least 2 weeks prior to receiving SOLIRIS therapy unless the risk of delaying SOLIRIS therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection**
- **Vaccines against serotypes A, C, Y, W135 and B (where available) are recommended.**
- **Vaccinate patients less than 18 years against *Haemophilus influenza* and pneumococcal infection according to national vaccination guidelines at least 2 weeks prior to initiation of SOLIRIS therapy and strictly adhere to the national vaccination recommendations for each age group**
- **Revaccinate according to current medical guidelines for vaccine use.**

- **Monitor** your patients for early signs of meningococcal infections, evaluate immediately if infection is suspected, and treat with antibiotics if necessary.
- **Provide a PNH Patient Information Brochure and explain it** to patients in order to increase their awareness of potential serious infections and the signs and symptoms of them:

- **Headache with nausea or vomiting**
- **Headache with a stiff neck or back**
- **Fever**
- **Rash**
- **Confusion**
- **Muscle aches with flu-like symptoms**
- **Sensitivity to light**

- **Provide a Patient Safety Information Card** to patients and explain that they must carry it at all times and must show it to healthcare professionals.
- **Inform patients that if they suspect they may have an infection, they should seek urgent medical advice.**

Other systemic infections:

Due to its mechanism of action, SOLIRIS therapy should be administered with caution to patients with active systemic infections (particularly due to encapsulated bacteria).

SOLIRIS SAFETY PROFILE ¹

Contraindications

SOLIRIS therapy must not be initiated in PNH patients:

- With unresolved *Neisseria meningitidis* infection
- Who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis*

Paediatric population

No data are available.

Renal

No dose adjustment is required for patients with renal impairment.

Hepatic impairment

The safety and efficacy of SOLIRIS has not been studied in patients with renal and hepatic impairment.

Fertility, Pregnancy and Lactation:

For SOLIRIS, no clinical data on exposed pregnancies is available. SOLIRIS should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and up to 5 months after treatment. Breast-feeding should be discontinued during treatment and up to 5 months after treatment.

Infusion Reactions:

As with all therapeutic proteins, administration of SOLIRIS may result in infusion reactions or immunogenicity that could cause allergic or hypersensitivity reactions (including anaphylaxis).

Patients should be monitored for one hour following infusion. If an adverse event occurs during the administration of SOLIRIS, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. If the infusion is slowed, the total infusion time may not exceed two hours. In clinical trials, no PNH patients experienced an infusion reaction requiring discontinuation of SOLIRIS.

Immunogenicity:

Infrequent antibody responses have been detected in SOLIRIS treated patients across all clinical studies.

There has been no observed correlation of antibody development to clinical response or adverse events.

Aspergillus infection

Cases of Aspergillus infections, some of them fatal, have been reported in SOLIRIS treated patients. Underlying risk factors such as, long term steroid use, immunosuppressive treatment, severe pancytopenia, exposure to construction or demolition sites, and pre-existing lung impairment or Aspergillus infection should be considered. If one of the above risk factors is identified before starting treatment with SOLIRIS, appropriate measures to mitigate the risk of Aspergillus infection are advisable.

STARTING YOUR PATIENT ON SOLIRIS¹

All patients must be vaccinated at least 2 weeks prior to receiving SOLIRIS with a meningococcal vaccine and revaccinated according to current medical guidelines for vaccination use.^{1, 2}

To successfully start your patient on SOLIRIS, there are some steps you need to take:

- Inform and educate your patient on the risk of meningococcal infection and other serious infections:
 - *Explain why they must be vaccinated before starting the treatment and will need to be revaccinated*
 - *Train them to recognise signs and symptoms of serious potential infection (or sepsis) and to seek medical advice*
 - *Provide a Patient Safety Information Card to patients and explain that they must carry it at all times and must show it to healthcare professionals.*
- Make sure your patient has understood the information given
- Warn them about the risk of interrupting treatment (see paragraph on treatment discontinuation)
- Plan and agree with the patient on a dosing appointment schedule
- Vaccinate your patient against *Neisseria meningitidis* at least 2 weeks before the first infusion unless the risk of delaying SOLIRIS therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection.

To help you start your patient on SOLIRIS, you will be provided a “starter’s kit”, to give to each patient while explaining to them what being under SOLIRIS treatment implicates.

This **starter’s** kit comprises:

- **PNH Patient/parental information brochure:** provides your patient with information regarding PNH, SOLIRIS, the potential side effects of the treatment and safety warnings
- **Patient Safety Information Card:** specifies that the person carrying it is under SOLIRIS treatment; physician’s name and telephone number are also indicated. Your patient must carry this card at all times.

DOSING & ADMINISTRATION ¹

Dosing schedule

The dosing regimen consists of a **4-week initial phase** (600 mg weekly for the first 4 weeks) followed by a **maintenance phase** (900 mg on the fifth week followed by 900 mg every 2 weeks).

Dosing Schedule										
Pre treatment		Initial Phase				Maintenance Phase				
≥ 2 weeks before induction: <i>Neisseria meningitidis</i> vaccination	Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9 and every 2 weeks thereafter
	SOLIRIS Dose	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg
	No. of vials	2	2	2	2	3	-	3	-	3

Dose within ± 2 days

- The diluted solution of SOLIRIS should be administered by intravenous infusion over **25 to 45 minutes**.
- The total infusion time **may not exceed two hours**
- **Fixed dose in time** is critical to control chronic haemolysis

Administering SOLIRIS to patients ¹

Pre-medications are not routinely required

SOLIRIS is supplied as a 300 mg single-use vial.

SOLIRIS should only be administered as an IV infusion and must be diluted to a final concentration of **5 mg/mL** prior to administration. The diluted solution is a clear, colourless liquid and should be practically free of any particles.

DO NOT ADMINISTER AS AN IV PUSH OR BOLUS INJECTION

- If diluted solution is refrigerated, warm to room temperature (18°C – 25°C) only by exposure to ambient air.
- Administer as an IV infusion **over 25 to 45 minutes** via gravity feed, a syringe-type pump, or an infusion pump.
- The total infusion time may not exceed two hours.
- It is not necessary to protect diluted solution from light during administration.

SOLIRIS should be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with haematological disorders.

Headaches

During clinical trials some patients experienced a headache following infusion with SOLIRIS. Headaches tended to occur following the first one or two infusions, after which they resolved. Headaches generally responded to simple analgesia and did not require prophylactic treatment.

TREATMENT DISCONTINUATION ¹

Since PNH is a chronic disease, SOLIRIS is intended to be an **ongoing therapy**.³

Patients who start SOLIRIS should continue receiving SOLIRIS, even if they feel better.

However, patients who discontinue treatment with SOLIRIS should be **monitored for signs and symptoms of serious intravascular haemolysis** and other reactions **for at least 8 weeks**.

There is **serious haemolysis** when¹:

Serum LDH > pre-treatment LDH



Any of the following criteria:

- *PNH clone size ↓ of > 25% in 1 week or less*
- *Hb < 5 g/dL*
Hb ↓ of > 4 g/dL in 1 week or less
- *Angina*
- *Change in mental status*
- *Serum creatinine ↑ of 50%*
- *Thrombosis*

If serious haemolysis occurs, consider the following procedures/treatment:

Blood transfusion (packed RBCs)

OR

Exchange transfusion

If PNH RBCs > 50% of total RBCs by flow cytometry



Anticoagulation



Corticosteroids

OR

Reinstitution of SOLIRIS

SPECIAL HANDLING AND STORAGE ¹

Store in a refrigerator (2°C – 8°C), in the original package to protect from light.

Do not freeze.

SOLIRIS vials in the original package may be removed from refrigerated storage

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly for the respect of asepsis.

After dilution, the product should be used immediately within 24 hours.

REFERENCES

1. SOLIRIS (eculizumab) Product Information. Taiwan.
2. Bilukha OO, Rosenstein N, for the National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2005;54:1-21.
3. Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). January 2004:48-62.

For more information about SOLIRIS email :

medicalinformation.australasia@alexion.com

In case of safety concerns, please call :

02-8729-1132



ALEXION[™]

Alexion Pharma Taiwan Ltd.
18F., No. 460, Sec 4, Xingyi Road, Xingyi District Taipei
11052 Taiwan

SOLIRIS[®]
(e c u l i z u m a b)

SOLIRIS[®] is a trademark of Alexion Pharmaceuticals, Inc.
Copyright © 2017, All rights reserved.

TW-PNH-PG-APR2017

Physician's guide to prescribing for patients with aHUS

WHAT IS SOLIRIS®? 1

SOLIRIS is first-in-class humanised monoclonal antibody targeting the complement protein C5.

- SOLIRIS binds to C5 with high affinity
- SOLIRIS blocks activation of terminal complement and prevents formation of the active components C5a and C5b-9
- SOLIRIS preserves the proximal complement pathway defence mechanisms

Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) is a genetic disease where patients are unable to regulate the complement system, a part of the natural immune system which is always active and normally highly regulated. In aHUS chronic uncontrolled complement activation leads to ongoing platelet activation, endothelial cell damage and widespread inflammation and thrombosis throughout the body, a process known as systemic thrombotic microangiopathy (systemic TMA). Systemic TMA leads to damage and failure of many organs including the brain, heart, kidney and gastrointestinal system.

By blocking terminal complement activation SOLIRIS reduces chronic systemic TMA that results from uncontrolled terminal complement activation in aHUS. Soliris specifically binds to the complement protein C5 with high affinity, thereby inhibiting its cleavage to C5a (a potent anaphylatoxin) and preventing the generation of the lytic terminal complement complex C5b-9. Therefore, SOLIRIS inhibits/controls terminal complement mediated thrombotic microangiopathy and prevents the damage caused by widespread inflammation and thrombosis.

SOLIRIS INDICATIONS 1

SOLIRIS (eculizumab) is indicated for the treatment of Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) patients who did not respond well to plasma therapy (plasma exchange or infusion-resistant).

Explanation: limited to patients who received at least 4 plasma exchanges in the past week and platelet counts remain under normal range.

Soliris is also indicated for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). Explanation: SOLIRIS treatment is for patients who require transfusion, or who have ever had thromboembolic complications.

IMPORTANT SAFETY INFORMATION ¹

Due to its mechanism of action, the use of SOLIRIS increases the risk of severe infection and sepsis, especially meningococcal infection (*Neisseria meningitidis*) for the patient.

The following steps must be taken to minimise the risk of infection and the risk of poor outcomes following infection:

- Vaccinate your patient with a meningococcal vaccine at least 2 weeks prior to receiving SOLIRIS therapy unless the risk of delaying SOLIRIS therapy outweighs the risk of developing a meningococcal infection
 - When urgent treatment is required, vaccinate your patient as soon as possible AND treat your patient with prophylactic antibiotics until 2 weeks after the vaccination can be given
 - Revaccinate according to current medical guidelines for vaccine use
 - Vaccinate patients less than 18 years against *Haemophilus influenza* and pneumococcal infections according to national vaccination guidelines and strictly adhere to the national vaccination recommendations for each age group.
- **Monitor** your patients for early signs of meningococcal infections, evaluate immediately if infection is suspected, and treat with antibiotics if necessary.
 - **Provide an aHUS Patient/Parent brochure** (to patients and to parents of children and adolescents) or **aHUS Parent brochure** (to parents of young children). **Explain them** to patients and/or parents/legal guardians of children being treated with **SOLIRIS** in order to increase their awareness of potential serious infections and the relevant signs and symptoms which include:
 - Headache with nausea or vomiting
 - Headache with a stiff neck or back
 - Fever
 - Rash
 - Confusion
 - Severe muscle ache combined with flu-like symptoms
 - Sensitivity to light
 - **Provide a Patient Safety Card** to patients and/or parents/legal guardians of children being treated with **SOLIRIS** and explain that they must carry it at all times and show it to healthcare professionals.
 - **Inform patients that if they suspect they may have an infection they should seek urgent medical advice.**



Train the parents/legal guardians of new-borns and infants to be aware that the typical symptoms of headache, fever, and neck stiffness may be hard to detect, so to train them to be aware of other symptoms in babies including inactivity, irritability, vomiting, and poor feeding.

Other systemic infections:

Due to its mechanism of action, SOLIRIS therapy should be administered with caution to patients with active systemic infections (particularly due to encapsulated bacteria).

SOLIRIS SAFETY PROFILE ¹

Contraindications

SOLIRIS therapy must not be initiated in aHUS patients:

- With unresolved *Neisseria meningitidis* infection
- Who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis* unless the risk of delaying Soliris treatment outweighs the risks of developing a meningococcal infection.

Paediatric population

The safety profile in paediatric patients with aHUS treated with Soliris observed in a retrospective study appeared similar to that observed in adult/adolescent aHUS patients. The most common (>15%) adverse events reported in paediatric patients were diarrhoea, cough, pyrexia and upper respiratory tract infection.

Renal impairment:

No dose adjustment is required for patients with renal impairment.

Hepatic impairment:

The safety and efficacy of SOLIRIS has not been studied in patients with hepatic impairment.

Fertility, Pregnancy and Lactation:

For SOLIRIS, no clinical data on exposed pregnancies is available.

SOLIRIS should be given to a pregnant woman only if clearly needed. Soliris should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

It is not known whether Soliris is excreted into human milk. IgG is excreted in human milk, so it is expected that Soliris will be present in human milk. However, published data suggest that antibodies in human milk do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Caution should be exercised when Soliris is administered to a nursing woman. The unknown risks to the infant from gastrointestinal or limited systemic exposure to Soliris should be weighed against the known benefits of human milk feeding.

Infusion Reactions:

As with all therapeutic proteins, administration of SOLIRIS may result in infusion reactions or immunogenicity that could cause allergic or hypersensitivity reactions (including anaphylaxis).

Patients should be monitored for one hour following infusion. If an adverse event occurs during the administration of Soliris, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. If the infusion is slowed, the total infusion time may not exceed two hours in adults.

Immunogenicity:

Infrequent, low titre antibody responses have been detected in SOLIRIS treated patients across all clinical studies.

There has been no observed correlation of antibody development to clinical response or adverse events..

Aspergillus Infection

Cases of Aspergillus Infections, some of them fatal, have been reported in SOLIRIS (eculizumab) treated patients. Underlying risk factors such as, long term steroid use, immunosuppressive treatments, severe pancytopenia, exposure to construction or demolition sites, and pre-existing lung impairment or Aspergillus infection should be considered. If one of the above risk factors is identified before starting treatment with SOLIRIS (eculizumab), appropriate measures to mitigate the risk of Aspergillus infection are advisable.

STARTING YOUR PATIENT ON SOLIRIS ¹

All patients must be vaccinated at least 2 weeks prior to receiving SOLIRIS with a meningococcal vaccine and revaccinated according to current medical guidelines for vaccination use.^{1, 2}

To successfully start your patient on SOLIRIS, there are some steps you need to take:

- Inform and educate your patient and/or parents/legal guardians of children being treated with SOLIRIS about the risk of meningococcal infection and other serious infections:
 - *Explain why patients must receive prophylactic care as explained above*
 - *Train them to recognise signs and symptoms of serious potential infection (or Sepsis) and to seek medical advice*
 - *Provide a Patient Safety Card and explain why they must carry it with them at all times and must show it to healthcare professionals*
- Vaccinate your patients against *Neisseria meningitidis* at least 2 weeks before the first infusion unless the risk of delaying SOLIRIS therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection.
- Provide your patient with prophylactic antibiotics as explained above
- Make sure your patient and/or parents/legal guardians of children being treated with **SOLIRIS** understand the information given
- Warn them about the risk of interrupting treatment (see paragraph on treatment discontinuation)
- Plan and agree with the patient and/or parents/legal guardians of children being treated with **SOLIRIS** on a dosing appointment schedule

To help you start your patient on SOLIRIS, you will be provided a “starter’s kit”, to give to each patient and/or parents/legal guardians of children being treated with **SOLIRIS** to give important information about this treatment.

This **starter’s kit** comprises:

- **aHUS Patient/Parent information brochure:** provides your patient and/or parents/legal guardians with information regarding aHUS, SOLIRIS, the potential side effects of the treatment, and safety warnings. An **aHUS Parent information brochure** is available for parents or caregivers of young children.
- **Patient Safety Card:** specifies that the person carrying it is under SOLIRIS treatment; shows the physician’s name and telephone number. Your patient and/or parents/legal guardians of patients must carry this card at all times.

DOSING & ADMINISTRATION ¹

Dosing schedule

The dosing regimen consists of an **initial phase** followed by a **maintenance phase**.

Dosing Schedule										
Pre treatment	Initial Phase					Maintenance Phase				
≥ 2 weeks before induction:	Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Neisseria meningitidis</i> vaccination for all patients	SOLIRIS Dose									
	ADULTS	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1200 mg	-	1200 mg	-	1200 mg and every 2 weeks thereafter
	No. of vials	3	3	3	3	4	-	4	-	4
						Dose within ± 2 days				
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>pneumococcal</i> vaccination for children	CHILDREN									
	> 40kg	900 mg	900 mg	900 mg	900 mg	1200 mg	-	1200 mg	-	1200 mg and every 2 weeks thereafter
	No. of vials	3	3	3	3	4	-	4	-	4
	30 to <40kg	600 mg	600 mg	900 mg	-	900 mg	-	900 mg	-	900mg and every 2 weeks thereafter
	No. of vials	2	2	3		3	-	3	-	3
	20 to <30kg	600 mg	600 mg	600 mg	-	600 mg	-	600 mg	-	600 mg and every 2 weeks thereafter
	No. of vials	2	2	2		2	-	2	-	2
	10 to <20kg	600 mg	300 mg	-	300 mg	-	300 mg	300 mg and every 2 weeks thereafter	-	
	No. of vials	2	1		1		1	1		
	5 to <10kg	300 mg	300 mg	-	-	300 mg	-	-	300 mg and every 3 weeks thereafter	-
	No. of vials	1	1			1			1	

- The diluted solution of SOLIRIS should be administered by intravenous infusion over **35 minutes**.
- Fixed dose on time is critical to control thrombotic microangiopathy

Administering SOLIRIS to patients¹

SOLIRIS should only be administered as an IV infusion and must be diluted to a final concentration of **5 mg/mL** prior to administration. The diluted solution is a clear, colourless liquid and should be practically free of any particles.

DO NOT ADMINISTER AS AN IV PUSH OR BOLUS INJECTION

- If diluted solution is refrigerated, warm to room temperature (18°C- 25°C) only by exposure to ambient air.
- Administer as an IV infusion **over 35 minutes** in adults and 1 to 4 hours in children, via gravity feed, a syringe-type pump, or an infusion pump.
- It is not necessary to protect diluted solution from light during administration.

SOLIRIS should be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with renal disorders.

TREATMENT DISCONTINUATION ¹

Severe thrombotic microangiopathy (TMA) complications were observed after Soliris discontinuation in the aHUS clinical studies. 18 patients (5 in the prospective studies) discontinued Soliris treatment. Seven (7) severe TMA complications were observed following the missed dose in 5 patients and Soliris was re-initiated in 4 of these 5 patients.

Severe TMA complications post discontinuation can be identified by (i) any two, or repeated measurement of any one, of the following: a decrease in platelet count of 25% or more as compared to either baseline or to peak platelet count during Soliris treatment; an increase in serum creatinine of 25% or more as compared to baseline or to nadir during Soliris treatment; or, an increase in serum LDH of 25% or more as compared to baseline or to nadir during Soliris treatment; or (ii) any one of the following: a change in mental status or seizures; angina or dyspnoea; or thrombosis.

If TMA complications occur after Soliris discontinuation, consider reinstitution of Soliris treatment, plasma therapy [plasmapheresis, plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion (PE/PI)], or appropriate organ-specific supportive measures.

Patients who discontinue treatment with SOLIRIS should be monitored for signs and symptoms of severe thrombotic microangiopathy (TMA) for at least 12 weeks.

SPECIAL HANDLING AND STORAGE¹

Store in a refrigerator (2 °C– 8 °C), in the original package to protect from light.

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Soliris vials in the original package may be removed from refrigerated storage for only one single period of up to 3 days. At the end of this period the product can be put back in the refrigerator.

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly with respect to asepsis.

REFERENCES

1. SOLIRIS (eculizumab) Product Information (Taiwan).
2. Bilukha OO, Rosenstein N, for the National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.

For more information about SOLIRIS email:

medicalinformation.australasia@alexion.com

In case of safety concerns, please call:

02-8729-1132



SOLIRIS® is a trademark of Alexion Pharmaceuticals, Inc. Copyright © 2018. All rights reserved.

Version 1.1 (Mar 2018)