

台灣風險管理計畫

Denosumab (PROLIA®)

保絡麗 注射液

藥商： 台灣安進藥品有限公司

版次： 2.0

日期： 14 March 2017

目錄

1.	目標.....	4
2.	方法.....	4
2.1	仿單.....	4
2.1.1	採用理由.....	4
2.1.2	執行面.....	4
2.1.3	內容.....	4
2.2	Prolia (Denosumab) 病患用藥說明書.....	4
2.2.1	採用理由.....	4
2.2.2	執行面.....	5
2.2.3	內容.....	5
3.	安全性風險及藥物安全監視計畫.....	5
3.1	重要已知風險、重要可能風險、與資訊不足之摘要.....	5
3.2	例行藥物安全性監測.....	5
4.	追蹤報告：台灣風險管理計畫進度.....	31
4.1	執行方式.....	31
4.2	提交時程.....	31
5.	相關文件.....	32

表目錄

表 1.	已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施.....	6
表 2.	資訊不足之藥物安全性監測及風險降低措施.....	26

附件目錄

附件 1.	Prolia (Denosumab) 台灣仿單 (目前核准版本).....	33
附件 2.	Prolia (Denosumab) 病患用藥說明書 (目前版本).....	34
附件 3.	特定不良事件之追蹤問卷.....	35

縮寫表

術語/簡稱	說明
ADT	androgen deprivation therapy
AFF	atypical femoral fracture
AI	aromatase inhibitor
CrCl	creatinine clearance
HCP	healthcare professional
NOAEL	no observable adverse effect level
ONJ	osteonecrosis of the jaw
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report
PI	package insert
PTH	parathyroid hormone
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B or RANK ligand
RMP	risk management plan
TFDA	Taiwan Food and Drug Administration

Denosumab (PROLIA®)

台灣風險管理計畫

藥品基本資訊

Denosumab (Prolia®)

單次使用預充填針筒中有 1 毫升溶液，含 60 毫克的 denosumab (60 mg/mL)。

台灣安進藥品有限公司

1. 目標

本風險管理計畫 (RMP) 之目的在於，使用 RMP 中所列出的方法，向患者及醫療專業人員 (HCP) 溝通使用 Prolia (denosumab) 的可能風險。

2. 方法

提供仿單 (PI) 並發送病患用藥說明書，向病患及醫療專業人員說明 Prolia (denosumab) 的相關風險。

2.1 仿單

2.1.1 採用理由

患者與醫療專業人員容易取得仿單，上面的用字淺顯易懂。尤其是仿單上的適應症與用途、已知可能發生的不良反應及警語，可讓患者和醫療專業人員留意 Prolia (denosumab) 的相關風險，並且說明發生事件時該如何向台灣安進藥品有限公司通報。

2.1.2 執行面

每個 Prolia (denosumab) 的包裝內皆會附上仿單。

此外，患者和醫療專業人員也可以在安進台灣網站 (www.amgen.com.tw) 上取得仿單。

2.1.3 內容

目前的 Prolia (denosumab) 核准仿單，請參閱 [附件 1](#)。

2.2 Prolia (Denosumab) 病患用藥說明書

2.2.1 採用理由

採用病患用藥說明書 (請參閱 [附件 2](#)) 的原因，是為了讓患者明確理解使用 Prolia (denosumab) 的風險，並且說明可能發生的不良事件資訊，讓患者能立即向開立處方的醫師尋求協助與諮詢。

2.2.2 執行面

醫療機構購買 Prolia (denosumab) 時，本公司會連同產品提供充足的病患用藥說明書給醫療院所。然後，醫療院所會將病患用藥說明書分發給使用 Prolia (denosumab) 的病患。病患用藥說明書也可以從台灣安進的網站 (www.amgen.com.tw) 下載。

2.2.3 內容

目前的 Prolia (denosumab) 病患用藥說明書，請參閱 [附件 2](#)。

3. 安全性風險及藥物安全監視計畫

3.1 重要已知風險、重要可能風險、與資訊不足之摘要

根據臨床試驗和上市後試驗得到的結果，Prolia (denosumab) 治療的重要已知風險是：低血鈣症、皮膚感染住院、顎骨壞死 (ONJ)、過敏反應、非典型股骨骨折 (AFF)、肌肉骨骼疼痛及停止使用 Prolia 治療後之多發脊椎骨折性。Prolia (denosumab) 的重要可能風險包括：感染和骨骼正在生長的病患和成人病患在停止治療後發生之高血鈣症。此外，資訊不足包括懷孕和哺乳期間的風險。由於臨床資料有限，且現有的資料不足以推論 Prolia 對於懷孕和哺乳的安全性，因此將「懷孕和哺乳期間的風險」視為資訊不足。

3.2 例行藥物安全性監測

安進提出一項全面性全球藥物安全監視計畫，目的是收集所需的資訊，協助進一步評估全球 RMP 中提到的風險並界定其特徵。本公司將追蹤所有審查規定的安全性疑慮，並且在台灣安進收到安全性資訊時，立刻向當地主管機關通報任何安全性問題。當地通報的安全性事件，會轉送至全球資料庫，並且將定期檢視當地文獻，查看是否有 denosumab 相關不良反應的報告。此外，利用國際資料庫，產生所需的基礎資訊，及早找出並評估任何安全性問題的訊號並進行偵測。針對此類安全性數據進行的分析與訊號偵測將納入定期安全性報告/定期效益風險評估報告 (PBRER)。

[表 1](#) 摘述 Prolia (denosumab) 已知風險和可能風險的藥物安全性監測措施及降低風險措施。[表 2](#) 摘述安全疑慮 (歸類為資訊不足) 的藥物安全性監測措施。

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症	<p>低血鈣症是重要已知風險。</p> <p>低血鈣症可能因使用 Prolia (denosumab) 而惡化，對嚴重腎功能受損的患者是重大風險。</p>	<p>例行藥物安全性監測措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 • 使用特定問卷 (附件 3) 進行上市後追蹤報告。 	<p>PI 中所列的降低風險措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 4 節：禁忌 • 第 4.1 節，低血鈣症 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在開始使用 Prolia 治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症 [參見警語和注意事項 (5.3)]。 • 第 5 節：警語和注意事項 • 第 5.3 節，低血鈣症與礦物質代謝 <ul style="list-style-type: none"> ○ 低血鈣症可能因使用 Prolia 而惡化。在開始使用 Prolia 治療之前，必須先矯治既有的低血鈣症。對容易發生低血鈣症與礦物質代謝障礙的患者 (例如有副甲狀腺功能低下病史、曾接受甲狀腺手術、副甲狀腺手術、患有營養吸收障礙症候群、小腸已切除、嚴重腎功能受損肌酸酐廓清率 [CrCl] < 30 毫升/分鐘或正在接受透析治療)，強烈建議在注射 Prolia 14 天內要針對血鈣與礦物質濃度 (磷和鎂) 進行臨床監視。在一些上市後案例曾出現低血鈣症持續數週或數月，需頻繁地監測並伴隨或不伴隨著維生素 D 以靜脈注射和/或口服給予鈣的補充。 ○ 對嚴重腎功能受損 [CrCl < 30 毫升/分鐘] 或正在接受透析治療的患者，施打 Prolia 後發生低血鈣症是一個相當重大的風險。這些病患或許也會發生血清中副甲狀腺素 (parathyroid hormone, PTH) 明顯的升高。請告知嚴重腎功能受損的患者 (包括正在接受透析治療的患者) 低血鈣症的症狀，以及適量補充鈣質與維生素 D

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症 (續)			<p>以維持血鈣濃度的重要性。所有患者都應適量補充鈣質與維生素 D [參見劑量與用法 (2.1)、禁忌 (4.1)、不良反應 (6.1)、以及病患諮詢須知 (15.2)]。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 6 節：不良反應 <ul style="list-style-type: none"> ○ 下列嚴重不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： <ul style="list-style-type: none"> ▪ 低血鈣症 [參見警語和注意事項 (5.3)]。 • 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女 <i>低血鈣症</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ 在第 1 個月回診時，安慰劑組有 0.4% 之婦女的血鈣濃度下降至低於 8.5 mg/dL 的程度，Prolia 組則有 1.7%。在腎功能正常的受試者中，血鈣濃度的最低值大約會出現於投予 Prolia 後的第 10 天。 ○ 在臨床研究中，和腎功能正常的受試者相比較，腎功能受損的受試者較容易發生較程度的血鈣濃度降低現象。在一項針對 55 位腎功能程度各異之患者所進行的研究中，有 5 位受試者出現血鈣濃度 < 7.5 mg/dL 的現象或是發生症狀性低血鈣症。在這項研究的受試者中，並無任何受試者屬於腎功能正常組，有 10% 的受試者屬於 CrCl 50 至 80 毫升/分鐘組，有 29% 的受試者屬於 CrCl < 30 毫升/分鐘組，並有 29% 的受試者屬於血液透析組。這些受試者皆未補充鈣質與維生素 D。

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症 (續)			<p>在一項針對 4,550 位患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的研究中，投予 Prolia 10 天之後，CrCl < 30 毫升/分鐘之受試者中的血鈣濃度相較於基礎值的平均變化為 -5.5%，在 CrCl ≥ 30 毫升/分鐘的受試者中則為 -3.1%。</p> <p>治療因攝護腺癌而進行雄性荷爾蒙抑制 (ADT) 治療之患者，或因乳癌而進行芳香酶抑制劑輔助治療患者的骨質流失現象</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 低血鈣症 (血鈣 < 8.4 mg/dL) 只有在 Prolia 治療組第一個月的回診時曾被通報 (2.4%，0%)。 ● 第 6.2 節，上市後使用經驗 <ul style="list-style-type: none"> ○ 由於上市後的反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 低血鈣症：嚴重症狀性低血鈣症 ● 第 8 節：特殊族群之使用 ● 第 8.5 節，腎功能損害 <ul style="list-style-type: none"> ○ 對腎功能受損的患者，並不須調整劑量。 <p>臨床研究顯示，嚴重腎功能受損 (肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘) 或正在接受透析治療的患者發生低血鈣症的風險較高。對嚴重腎功能受損或正在接受透析治療的患者投予 Prolia 時，應權衡其效益風險概況。</p>

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
低血鈣症 (續)			<p>強烈建議針對血鈣與礦物質濃度 (磷和鎂) 進行臨床監視。對嚴重腎功能受損或正在接受透析治療的患者，適量補充鈣質與維生素 D 是極為重要的一環 [參見警語和注意事 (5.3)、不良反應 (6.1)及臨床藥理學 (11.3)]。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 15 節：病人諮詢須知 • 第 15.2 節，低血鈣症 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請適當地為患者補充鈣質與維生素 D，並告知他們在使用 Prolia 治療期間維持血鈣濃度的重要性 [參見警語和注意事項 (5.3) 及特殊族群之使用 (8.5)]。請告知患者，如果他們出現低血鈣症的徵兆或症狀，應立即就醫診治。 <p>除了在仿單上提供文字說明之外，本公司會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>
皮膚感染住院	<p>皮膚感染住院是重要已知風險。</p> <p>同時施用免疫抑制藥物的患者，可能發生皮膚感染。嚴重皮膚感染以及腹部、泌尿道及耳朵的感染都是在使用 Prolia 治療的患者中較為常見。</p>	<p>例行藥物安全性監測措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 • 使用特定問卷 (附件 3) 進行上市後追蹤報告。 	<p>PI 中所列的降低風險措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 5 節：警語和注意事項 • 第 5.4 節，嚴重感染 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在一項針對超過 7800 位患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的臨床試驗中，Prolia 組因發生嚴重感染而住院治療的通報頻率要高於安慰劑組 [參見不良反應 (6.1)]。嚴重皮膚感染以及腹部、泌尿道及耳朵的感染都是在使用 Prolia 治療的患者中較為常見。心內膜炎在接受 Prolia 治療之受試者中的通報頻率也較高。在

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
皮膚感染住院 (續)			<p>伺機性感染的發生率方面，安慰劑組與 Prolia 組大致相當，各治療組中的整體感染發生率也很類似。請告知患者，如果他們出現嚴重感染 (包括蜂窩性組織炎) 的徵兆或症狀，應立即就醫診治。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 併用免疫抑制劑或免疫系統受損的患者發生嚴重感染的風險可能會升高。對此類患者，在開始使用 Prolia 之前應先衡量效益-風險狀況。對在使用 Prolia 期間發生嚴重感染的患者，處方醫師應評估繼續使用 Prolia 治療的必要性。 ● 第 6 節：不良反應 <ul style="list-style-type: none"> ○ 下列嚴重不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： <ul style="list-style-type: none"> ▪ 嚴重感染 [參見警語和注意事項 (5.4)] ● 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女 皮膚感染 <ul style="list-style-type: none"> ○ 以安慰劑對照的第三期臨床試驗，有關皮膚感染的整體發生率，其結果在安慰劑組及在 Prolia 組均相似，不論是治療停經後婦女骨質疏鬆症 (安慰劑組 1.2%，4,041 人中有 50 人發生；Prolia 組 1.5%，4,050 人中有 59 人發生)，或是用於接受荷爾蒙抑制治療的乳癌或攝護腺癌病人 (安慰劑組 1.7%，845 人中有 14 人發生；Prolia 組 1.4%，860 人中有 12 人發生) 皆

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
皮膚感染住院 (續)			<p>然。停經後婦女骨質疏鬆的病人，須住院治療的皮膚感染，包括丹毒與蜂窩性組織炎，在使用 Prolia 治療之患者中的通報頻率較高 (安慰劑組 < 0.1%，Prolia 組 0.4%)。在乳癌及攝護腺癌的試驗中，通報皮膚感染的案例達嚴重不良反應者，在安慰劑組 (0.6%，845 人中有 5 人發生) 及在 Prolia 組 (0.6%，860 人中有 5 人發生)，其結果均相似。</p> <ul style="list-style-type: none"> 在伺機性感染的通報率方面，兩組相當。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外，安進會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>
顎骨壞死	<p>顎骨壞死是重要已知風險。</p> <p>使用 Prolia 治療會抑制骨骼重塑；長期抑制骨骼重塑的後果仍屬未知，但可能造成顎骨壞死。</p>	<p>例行藥物安全性監測措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 使用特定問卷 (附件 3) 進行上市後追蹤報告。 	<p>PI 中所列的降低風險措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 5 節：警語和注意事項 第 5.6 節，顎骨壞死 <ul style="list-style-type: none"> 顎骨壞死 (ONJ) 會自然發生，且通常和拔牙及 (或) 局部感染後癒合延遲有關。在接受 denosumab 治療的患者中曾有發生 ONJ 的報告 [參見不良反應 (6.1)]。在開始使用 Prolia 治療之前，應由處方醫師進行常規的口腔檢查。對併有發生 ONJ 之危險因子的患者，在開始使用 Prolia 治療之前，應考慮進行牙科檢查並採取適當的口腔預防措施，這些危險因子包括侵入性的牙科處置 (如拔牙、植牙、口腔手術)、確診的癌症、合併其他治療 (如化學療法、皮質類固醇、血管新生抑制劑)、口腔衛生不良、

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
顎骨壞死 (續)			<p>以及合併症 (如牙周病及 (或) 其它既有的牙科疾病、貧血、凝血病變、感染、假牙密合不良)。</p> <p>使用 Prolia 治療期間應維持良好的口腔衛生習慣。合併給予顎骨壞死相關的藥物或許會增加顎骨壞死發生的風險。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 對須進行侵入性牙科處置的患者，治療醫師及 (或) 口腔外科醫師在進行臨床判斷時依據個人的效益-風險評估結果來擬訂個別病患的處置計劃。 ○ 疑似有 ONJ 現象或在使用 Prolia 期間發生 ONJ 的患者應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類患者，以大範圍的牙科手術來治療 ONJ 可能會使病情更加惡化。應依據個人的效益-風險評估結果來考慮是否要停止使用 Prolia 治療。 <ul style="list-style-type: none"> ● 第 5.8 節，對骨代謝的抑制作用 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在針對患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的臨床試驗中，骨代謝指標與骨骼組織形態學的評估結果顯示，使用 Prolia 治療會使骨再塑作用受到明顯的抑制 [參見臨床藥理學 (11.2)、臨床研究 (13.1)]。目前並不確知這些發現的意義與長期使用 Prolia 治療的影響。 <p>使用 Prolia 時所觀察到的骨再塑抑制程度若長期維持不輟，可能會引發不良的結果，如顎骨壞死、非典型骨折、以及骨折癒合延遲。請監視患者是否出現這些結果。</p>

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
顎骨壞死 (續)			<ul style="list-style-type: none"> • 第 6 節：不良反應 <ul style="list-style-type: none"> ○ 下列嚴重不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： <ul style="list-style-type: none"> ▪ 顎骨壞死 [參見警語和注意事項 (5.6)] • 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女 顎骨壞死 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在以每 6 個月給予一劑 60 毫克 denosumab 治療骨質疏鬆症的臨床試驗計劃中，發生顎骨壞死的案例很罕見 [參見警語和注意事項 (5.6)]。 治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量 顎骨壞死 <ul style="list-style-type: none"> ○ 並無任何發生 ONJ 的病例。 • 第 15 節：病人諮詢須知 • 第 15.5 節，顎骨壞死 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，在使用 Prolia 治療期間應維持良好的口腔衛生，並應於接受牙科處置之前告知牙醫師他們正在使用 Prolia。患者在接受牙科手術之後，如果出現持續疼痛及 (或) 口腔或顎骨癒合緩慢的現象，應告知他們的醫師或牙醫師 [參見警語和注意事項 (5.6)]。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外，安進會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
過敏反應	過敏反應是重要已知風險。 過敏反應的患者，禁用 Prolia (denosumab)。 曾有過敏反應的通報記錄。	例行藥物安全性監測措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 • 使用特定問卷 (附件 3) 進行上市後追蹤報告。 	PI 中所列的降低風險措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 第 4 節：禁忌 • 第 4.3 節，過敏 <ul style="list-style-type: none"> ○ Prolia 禁用於曾對本品之任何成分發生全身性過敏反應的患者。這些反應包括全身性過敏反應 (anaphylaxis)、臉部腫脹與蕁麻疹 [參見警語和注意事項 (5.2)、不良反應 (6.2)]。 • 第 5 節：警語和注意事項 • 第 5.2 節，過敏 <ul style="list-style-type: none"> ○ 使用 Prolia 曾有發生臨床上明顯過敏反應的報告，包括全身性過敏反應 (anaphylaxis)。其症狀包括低血壓、呼吸困難、喉嚨發緊感、臉部與上呼吸道水腫、搔癢及蕁麻疹。若有全身性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使用 Prolia [參見禁忌 (4.3)、不良反應 (6.2)]。 • 第 6 節：不良反應 • 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施															
過敏反應 (續)			<p data-bbox="1243 502 1899 582">在骨質疏鬆症患者中之發生率 $\geq 2\%$，且發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應-</p> <table border="1" data-bbox="1243 582 1899 869"> <thead> <tr> <th data-bbox="1243 582 1518 638">系統器官類別</th> <th data-bbox="1518 582 1718 638">Prolia (N = 3886)</th> <th data-bbox="1718 582 1899 638">安慰劑 (N = 3876)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1243 638 1518 718">選用名詞</td> <td data-bbox="1518 638 1718 718">n (%)</td> <td data-bbox="1718 638 1899 718">n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1243 718 1899 766">皮膚及皮下組織異常</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1243 766 1518 821">皮疹</td> <td data-bbox="1518 766 1718 821">96 (2.5)</td> <td data-bbox="1718 766 1899 821">79 (2.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1243 821 1518 869">搔癢</td> <td data-bbox="1518 821 1718 869">87 (2.2)</td> <td data-bbox="1718 821 1899 869">82 (2.1)</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="1243 917 1935 1268" style="list-style-type: none"> • 第 6.2 節，上市後使用經驗 <ul style="list-style-type: none"> ○ 由於上市後的反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。 ○ 曾在 Prolia 的核准後使用期間發現下列不良反應： <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>藥物相關過敏反應</u>：皮疹、蕁麻疹、臉部腫脹、紅斑及過敏性反應 (anaphylactic reactions) • 第 15 節：病人諮詢須知 • 第 15.7 節，過敏 	系統器官類別	Prolia (N = 3886)	安慰劑 (N = 3876)	選用名詞	n (%)	n (%)	皮膚及皮下組織異常			皮疹	96 (2.5)	79 (2.0)	搔癢	87 (2.2)	82 (2.1)
系統器官類別	Prolia (N = 3886)	安慰劑 (N = 3876)																
選用名詞	n (%)	n (%)																
皮膚及皮下組織異常																		
皮疹	96 (2.5)	79 (2.0)																
搔癢	87 (2.2)	82 (2.1)																

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
過敏反應 (續)			<ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，如果有過敏反應的徵兆或症狀發生，應立即就醫診治。請告知曾發生全身性過敏反應徵兆或症狀的患者，不應使用 denosumab (Prolia 或 Xgeva)[參見警語和注意事項 (5.2)、禁忌 (4.3)]。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外，安進會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>
非典型股骨骨折	<p>非典型股骨骨折是重要已知風險。</p> <p>Prolia (denosumab) 治療時曾發生非典型股骨骨折，通常在輕微創傷的情況下發生這類骨折。</p>	<p>例行藥物安全性監測措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 ● 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 ● 使用特定問卷 (附件 3) 進行上市後追蹤報告。 	<p>PI 中所列的降低風險措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 第 5 節：警語和注意事項 ● 第 5.7 節，非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在接受 Prolia 治療的患者中，曾有發生非典型低能量或低創傷性骨幹骨折的報告 [參見不良反應 (6.1)]。這些骨折可能會發生於股骨骨幹從小粗隆正下方至股骨髁上之間的任何位置，且皆為橫向骨折或短斜型骨折，並沒有粉碎性骨折的現象。其因果關係尚未確立，因為未使用抗溶蝕藥物治療的骨質疏鬆症患者也會發生這些骨折。 ○ 非典型股骨骨折通常都是在患部只有輕微創傷或無任何創傷的情況下發生。這類骨折可能為雙側骨折，且許多患者都表示患部有前驅性的疼痛症狀，通常都是在發生完全性骨折的數週至數月之前即有大腿隱隱酸痛的現象。有些報告指出，患者在骨折時也正在使用糖皮質激素 (如 prednisone) 治療。

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
非典型股骨骨折 (續)			<ul style="list-style-type: none"> ○ 應囑咐患者，在使用 Prolia 治療期間，如果大腿、腕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患者，都應懷疑可能是發生非典型骨折，並應進行評估，藉以排除是不完全性股骨骨折的可能性。對發生非典型股骨骨折的患者，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀與徵兆。在進行風險/效益評估之前，應考慮視個人狀況停止使用 Prolia 治療。 ● 第 5.8 節，對骨代謝的抑制作用 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在針對患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的臨床試驗中，骨代謝指標與骨骼組織形態學的評估結果顯示，使用 Prolia 治療會使骨再塑作用受到明顯的抑制 [參見臨床藥理學 (11.2)、臨床研究 (13.1)]。目前並不確知這些發現的意義與長期使用 Prolia 治療的影響。使用 Prolia 時所觀察到的骨再塑抑制程度若長期維持不輟，可能會引發不良的結果，如顎骨壞死、非典型骨折、以及骨折癒合延遲。請監視患者是否出現這些結果。 ● 第 6 節：不良反應 <ul style="list-style-type: none"> ○ 下列嚴重不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： <ul style="list-style-type: none"> ▪ 非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折 [參見警語和注意事項 (5.7)]

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
非典型股骨骨折 (續)			<ul style="list-style-type: none"> • 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女 非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在骨質疏鬆症的臨床試驗計劃中，使用 Prolia 治療的患者曾有發生非典型股骨骨折的報告。 • 第 15 節：病人諮詢須知 • 第 15.6 節，非典型股骨粗隆下骨折與骨幹骨折 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛，應向醫師通報 [參見警語和注意事項 (5.7)]。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外，安進會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>
肌肉骨骼疼痛	肌肉骨骼疼痛是重要已知風險。 臨床試驗和上市後試驗中，曾通報發生肌肉骨骼疼痛。	例行藥物安全性監測措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 	PI 中所列的降低風險措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 第 5 節：警語和注意事項 • 第 5.9 節，肌肉骨骼疼痛 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在上市後經驗曾報告顯示病患使用 Prolia 後出現嚴重和偶爾地骨頭、關節殘疾和/或肌肉疼痛 [參見不良反應 (6.2)]。使用 Prolia 後開始出現症狀的時間從一天到幾個月各異。若嚴重症狀出現時應考慮停用 [參見病患諮詢須知 (15.8)]。 • 第 6 節：不良反應

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
肌肉骨骼疼痛 (續)		<ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 使用 Prolia 治療停經後婦女骨質疏鬆症時，最常通報的不良反應為背痛 (安慰劑組 34.6%，Prolia 組 34.7%)、四肢疼痛 (安慰劑組 11.1%，Prolia 組 11.7%)、肌肉骨骼疼痛 (安慰劑組 7.5%，Prolia 組 7.6%)、高膽固醇血症 (安慰劑組 6.1%，Prolia 組 7.2%)、以及膀胱炎 (安慰劑組 5.8%，Prolia 組 5.9%)。 ○ 使用 Prolia 治療骨質疏鬆症男性患者時，最常通報的不良反應為背痛、關節痛、以及鼻咽炎。 ○ 使用 Prolia 治療因攝護腺癌而進行芳香酶輔助治療，或因乳癌而進行芳香酶抑制劑輔助治療所引起的骨質流失現象時，最常通報 (病人發生率≥ 10%) 的不良反應為關節痛 (安慰劑組 13.0%，Prolia 組 14.3%) 及背痛 (安慰劑組 10.5%，Prolia 組 11.5%)。四肢疼痛 (安慰劑組 7.7%，Prolia 組 9.9%) 及肌肉骨骼疼痛 (安慰劑組 3.8%，Prolia 組 6.0%) 亦曾於臨床試驗中被通報。 • 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施																											
肌肉骨骼疼痛 (續)			<p>在骨質疏鬆症患者中之發生率 $\geq 2\%$，且發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應-</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>系統器官類別</th> <th>Prolia (N = 3886) n (%)</th> <th>安慰劑 (N = 3876) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>選用名詞</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">肌肉骨骼及結締組織異常</td> </tr> <tr> <td>背痛</td> <td>1347 (34.7)</td> <td>1340 (34.6)</td> </tr> <tr> <td>四肢疼痛</td> <td>453 (11.7)</td> <td>430 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>肌肉骨骼疼痛</td> <td>297 (7.6)</td> <td>291 (7.5)</td> </tr> <tr> <td>骨骼疼痛</td> <td>142 (3.7)</td> <td>117 (3.0)</td> </tr> <tr> <td>肌痛</td> <td>114 (2.9)</td> <td>94 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>脊椎骨關節炎</td> <td>82 (2.1)</td> <td>64 (1.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>治療因攝護腺癌而進行雄性荷爾蒙抑制治療之患者，或因乳癌而進行芳香酶抑制劑輔助治療患者的骨質流失現象</p> <ul style="list-style-type: none"> 在 Prolia 治療組，接受雄性荷爾蒙抑制治療的攝護腺癌病人，或接受芳香酶抑制劑輔助治療的乳癌病人，其不良反應通報率$\geq 10\%$ 且頻率高於安慰劑組者有： 	系統器官類別	Prolia (N = 3886) n (%)	安慰劑 (N = 3876) n (%)	選用名詞			肌肉骨骼及結締組織異常			背痛	1347 (34.7)	1340 (34.6)	四肢疼痛	453 (11.7)	430 (11.1)	肌肉骨骼疼痛	297 (7.6)	291 (7.5)	骨骼疼痛	142 (3.7)	117 (3.0)	肌痛	114 (2.9)	94 (2.4)	脊椎骨關節炎	82 (2.1)	64 (1.7)
系統器官類別	Prolia (N = 3886) n (%)	安慰劑 (N = 3876) n (%)																												
選用名詞																														
肌肉骨骼及結締組織異常																														
背痛	1347 (34.7)	1340 (34.6)																												
四肢疼痛	453 (11.7)	430 (11.1)																												
肌肉骨骼疼痛	297 (7.6)	291 (7.5)																												
骨骼疼痛	142 (3.7)	117 (3.0)																												
肌痛	114 (2.9)	94 (2.4)																												
脊椎骨關節炎	82 (2.1)	64 (1.7)																												

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
肌肉骨骼疼痛 (續)			<p>關節痛 (安慰劑組 13.0% , Prolia 組 14.3%) 和背痛 (安慰劑組 10.5% , Prolia 組 11.5%)。四肢疼痛 (安慰劑組 7.7% , Prolia 組 9.9%) 及肌肉骨骼疼痛 (安慰劑組 3.8% , Prolia 組 6.0%) 亦曾於臨床試驗中被通報。此外, 在 Prolia 治療組, 接受雄性荷爾蒙抑制治療的非轉移型攝護腺癌之男性病人, 被發現有較高的白內障發生率 (安慰劑組 1.2% , Prolia 組 4.7%)。低血鈣 (血鈣 < 8.4 mg/dL) 只有在 Prolia 治療組第一個月的回診時曾被通報 (2.4% , 0%)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 6.2 節, 上市後使用經驗 <ul style="list-style-type: none"> ○ 由於上市後的反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得, 因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。 ○ 曾在 Prolia 的核准後使用期間發現下列不良反應: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 肌肉骨骼疼痛: 肌肉骨骼頭疼痛, 包括嚴重肌肉骨骼疼痛 • 第 15 節: 病人諮詢須知 • 第 15.8 節, 肌肉骨骼疼痛 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者曾有報告顯示使用 Prolia 後出現嚴重地骨骼、關節及/或肌肉疼痛, 如果這些症狀嚴重發生時需通報。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外, 安進會發送病患用藥說明書, 以強調風險。</p>

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
停止 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折	停止 Prolia 治療後發生多發性脊椎骨折是重要已知風險。	例行藥物安全性監測措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 	勸導患者在未獲醫師建議下，不要中止 Prolia 治療。在停止 Prolia 治療之前，應依據個別患者的風險與效益評估，如果停止 Prolia 治療，應考慮轉用其他抗再吸收治療藥品。
感染	感染是重要可能風險。	例行藥物安全性監測措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 • 使用特定問卷 (附件 3) 進行上市後追蹤報告。 	PI 中所列的降低風險措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 第 5 節：警語和注意事項 • 第 5.4 節，嚴重感染 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在一項針對超過 7800 位患有停經後骨質疏鬆症之婦女所進行的臨床試驗中，Prolia 組因發生嚴重感染而住院治療的通報頻率要高於安慰劑組 [參見不良反應 (6.1)]。嚴重皮膚感染以及腹部、泌尿道及耳朵的感染都是在使用 Prolia 治療的患者中較為常見。心內膜炎在接受 Prolia 治療之受試者中的通報頻率也較高。在何機性感染的發生率方面，安慰劑組與 Prolia 組大致相當，各治療組中的整體感染發生率也很類似。請告知患者，如果他們出現嚴重感染 (包括蜂窩性組織炎) 的徵兆或症狀，應立即就醫診治。 ○ 併用免疫抑制劑或免疫系統受損的患者發生嚴重感染的風險可能會升高。對此類患者，在開始使用 Prolia 之前應先衡量效益-風險狀況。對在使用 Prolia 期間發生嚴重感染的患者，處方醫師應評估繼續使用 Prolia 治療的必要性。

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施																											
感染 (續)			<ul style="list-style-type: none"> ● 第 6 節：不良反應 <ul style="list-style-type: none"> ○ 下列嚴重不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明： <ul style="list-style-type: none"> ▪ 嚴重感染 [參見警語和注意事項 (5.4)] ● 第 6.1 節，臨床試驗的經驗 治療患有骨質疏鬆症的停經後婦女 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="3">在骨質疏鬆症患者中之發生率 $\geq 2\%$，且發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應-</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%;">系統器官類別</td> <td style="width: 33%;">Prolia (N = 3886)</td> <td style="width: 33%;">安慰劑 (N = 3876)</td> </tr> <tr> <td>選用名詞</td> <td>n (%)</td> <td>n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">感染與寄生蟲感染</td> </tr> <tr> <td>膀胱炎</td> <td>228 (5.9)</td> <td>225 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>上呼吸道感染</td> <td>190 (4.9)</td> <td>167 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>肺炎</td> <td>152 (3.9)</td> <td>150 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>咽炎</td> <td>91 (2.3)</td> <td>78 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>帶狀皰疹</td> <td>79 (2.0)</td> <td>72 (1.9)</td> </tr> </table>	在骨質疏鬆症患者中之發生率 $\geq 2\%$ ，且發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應-			系統器官類別	Prolia (N = 3886)	安慰劑 (N = 3876)	選用名詞	n (%)	n (%)	感染與寄生蟲感染			膀胱炎	228 (5.9)	225 (5.8)	上呼吸道感染	190 (4.9)	167 (4.3)	肺炎	152 (3.9)	150 (3.9)	咽炎	91 (2.3)	78 (2.0)	帶狀皰疹	79 (2.0)	72 (1.9)
在骨質疏鬆症患者中之發生率 $\geq 2\%$ ，且發生頻率高於接受安慰劑治療之患者的不良反應-																														
系統器官類別	Prolia (N = 3886)	安慰劑 (N = 3876)																												
選用名詞	n (%)	n (%)																												
感染與寄生蟲感染																														
膀胱炎	228 (5.9)	225 (5.8)																												
上呼吸道感染	190 (4.9)	167 (4.3)																												
肺炎	152 (3.9)	150 (3.9)																												
咽炎	91 (2.3)	78 (2.0)																												
帶狀皰疹	79 (2.0)	72 (1.9)																												

表 1.已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
感染 (續)			<p>嚴重感染</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 細胞核因子 kappa-B 配體接受體活化因子 (RANKL) 會表現於活化的 T 與 B 淋巴球上及淋巴結中。因此，RANKL 抑制劑 (如 Prolia) 可能會升高感染的風險。 ○ 在針對 7808 位患有骨質疏鬆症之停經後婦女所進行的臨床研究中，因感染而導致死亡的發生率在安慰劑組與 Prolia 治療組中皆為 0.2%。不過，在安慰劑組中，非致命性嚴重感染的發生率為 3.3%，在 Prolia 組中則為 4.0%。曾有因腹部 (安慰劑組 0.7%，Prolia 組 0.9%)、泌尿道 (安慰劑組 0.5%，Prolia 組 0.7%) 及耳朵 (安慰劑組 0.0%，Prolia 組 0.1%) 發生嚴重感染而住院治療的報告。在使用安慰劑的患者中並無任何發生心內膜炎的報告，而接受 Prolia 治療的患者則有 3 位發生心內膜炎。 <p>治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量</p> <p>嚴重感染</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 安慰劑組有 1 位患者 (0.8%) 通報發生嚴重感染，Prolia 組則無任何患者通報發生嚴重感染。 <ul style="list-style-type: none"> • 第 15 節：病人諮詢須知 • 第 15.3 節，嚴重感染

表 1. 已知風險和可能風險之藥物安全性監測與風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
感染 (續)		<ul style="list-style-type: none"> • 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，如果他們出現感染 (包括蜂窩性組織炎) 的徵兆或症狀，應立即就醫診治 [參見警語和注意事項 (5.4)]。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外，安進會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>
骨骼正在生長的病患和成人病患，在停止治療後發生高血鈣症	骨骼正在生長的病患和成人病患，在停止治療後發生高血鈣症，是重要可能風險。	<p>例行藥物安全性監測措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 	<p>PI 中所列的降低風險措施包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 第 8 節：特殊族群之使用 • 第 8.3 節：兒科病人 <ul style="list-style-type: none"> ○ Prolia 並不建議用於兒童病患。Prolia 在兒童病患中的安全性及有效性尚未確立。 <p>上市後試驗中具臨床意義案例顯示，曾有骨骼正在生長的病患因為標示外使用 denosumab，在停止治療後數週至數個月時，發生停止治療後高血鈣症。</p> <p>在成人病患中，血鈣濃度升高通常無症狀，並且可藉由治療緩解。</p> <p>目前尚無預防措施。Prolia 不建議用於兒童病患 (年齡小於 18 歲)，原因是目前尚未確立 Prolia 對這些病患的安全性及療效資料。</p>

表 2. 資訊不足之藥物安全性監測及風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
懷孕和哺乳期間的風險	懷孕和哺乳期間的風險被列為資訊不足。	例行藥物安全性監測措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 評估自發性或臨床試驗期間通報的不良反應。 • 定期提交 PBRER，以供 TFDA 審查。 • 使用問卷進行上市後追蹤報告。 	PI 中所列的降低風險措施包括： <ul style="list-style-type: none"> • 第 4 節：禁忌 • 第 4.2 節，懷孕 <ul style="list-style-type: none"> ○ 對孕婦投予 Prolia 可能會造成胎兒傷害。食蟹猴的研究顯示，出生前接觸 denosumab 會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會伴隨出現缺乏淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長減慢的現象。Prolia 禁用於已懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險 [參見特殊族群之使用 (8.1)]。 • 第 8 節：特殊族群之使用 • 第 8.1 節，懷孕 <u>妊娠用藥分級 X</u> <u>風險摘要</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ 根據動物研究的發現，對孕婦投予 Prolia 可能會造成胎兒傷害。食蟹猴的研究顯示，出生前接觸 denosumab 會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會伴隨出現缺乏淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長減慢的現象。 <p>Prolia 禁用於已懷孕的婦女。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。Prolia 僅核准用於停經後的婦女。</p>

表 2.資訊不足之藥物安全性監測及風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
懷孕和哺乳期間的風險 (續)			<ul style="list-style-type: none"> ○ 於使用 Prolia 治療期間懷孕的婦女最好能夠通報台灣安進藥品有限公司納入懷孕監視計劃。所有在接受 denosumab 治療期間懷孕的婦女皆可撥打電話 00801-611-483 進行通報。 <p><u>臨床考量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Prolia 的影響在第二與第三孕期可能會較大。隨著妊娠的進展，單株抗體 (如 denosumab) 會依線性模式轉移通過胎盤，且以第三孕期的轉移量最大。如果患者在接受 Prolia 治療期間懷孕，應停止治療，並向她們的醫師諮詢。 <p><u>動物研究資料</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 曾針對食蟹猴和利用基因移除法去除 RANK 配體 (RANKL) 表現的基因工程小鼠 (「基因剔除小鼠」) 研究過 denosumab 對胎兒發育的影響。 <p>對食蟹猴於懷孕期間皮下注射投予藥理活性劑量的 denosumab 之後發現，妊娠期間流產、死產及出生後死亡的發生率有升高的現象。在子代中的其他發現還包括腋下、腹股溝、下顎與腸繫膜缺乏淋巴結；骨骼生長異常、骨骼強度降低、造血功能降低、牙齒發育不良及齒列不齊；以及新生兒生長速度減慢。在出生後至一個月大期間，嬰兒的血液中可檢測出 denosumab (濃度為母體濃度的 22-621%)。</p>

表 2. 資訊不足之藥物安全性監測及風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
懷孕和哺乳期間的風險 (續)			<ul style="list-style-type: none"> ○ 經過出生後至 6 個月大的復原期之後，骨骼性質與強度方面的影響都會恢復正常；在牙齒生長方面並無任何不良影響，但牙齒發育不良的現象仍相當明顯；腋下與腹股溝仍缺乏淋巴結，但下顎與腸繫膜已出現淋巴結，只是還很小；此外，有一隻復原後的動物有多重組織出現輕至中度的礦化現象。並無任何證據顯示生產前有母體傷害；在生產過程中偶爾曾發生母體不良影響。 母體的乳腺發育都很正常。這項研究並未確立胎兒的 NOAEL 劑量 (無明顯不良影響劑量)，因為僅評估了 50 毫克/公斤一種劑量。 ○ 在 RANKL 基因剔除小鼠中，缺乏 RANKL (denosumab 的作用目標) 也會導致胎兒淋巴結發育不良，並會影響仔鼠出生後的齒列及骨骼生長。這項研究並未確立胎兒的 NOAEL 劑量 (無明顯不良影響劑量)，因為僅評估了 50 毫克/公斤一種劑量 [參見特殊族群之使用 (8.2) 及動物毒理學及 (或) 藥理學 (12.2)]。 ● 第 8.2 節，授乳母親 <ul style="list-style-type: none"> ○ 目前並不確知 Prolia 是否會分泌進入人類的乳汁。在投予最後一劑 denosumab 的 1 個月後，食蟹猴的母乳中會出現濃度可檢測的 denosumab (乳汁：血清比率 ≤ 0.5%)。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且 Prolia 可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不

表 2. 資訊不足之藥物安全性監測及風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
懷孕和哺乳期間的風險 (續)			<p>良反應，因此應考慮本藥對母親的重要性，然後做出是否要停止餵哺母乳還是停用本藥的決定。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 針對缺乏 RANK/RANKL 傳訊通路 (signaling pathway) 之懷孕小鼠所進行的動物研究顯示，母體乳腺成熟作用會發生改變，繼而導致產後泌乳減少，根據這些研究，母體在懷孕期間接觸 Prolia 可能會影響乳腺發育及泌乳作用。不過，在懷孕期間投予 denosumab 的食蟹猴中，母體的乳腺發育都很正常，泌乳作用也未受到任何影響。在出生前接觸過 denosumab 的雌性子代中，6 個月大時的乳腺組織病理學檢查結果都很正常；不過，並未充分評估過其乳腺發育與泌乳作用 [特殊族群之使用 (8.1) 及非臨床毒理學 (12.2)]。 ● 第 8.7 節，男性 <ul style="list-style-type: none"> ○ Prolia 可能會造成胎兒傷害 [參見特殊族群之使用 (8.1)]。 ○ 目前並不確知 denosumab 在精液中出現的程度。使用 Prolia 治療的男性和已懷孕的伴侶進行無防護的性行為時，胎兒可能會因此而接觸到 denosumab。雖然發生胎兒傷害的風險可能極低，對正在使用 Prolia 治療且伴侶已懷孕的男性患者，仍應提醒他們這項可能的風險。

表 2.資訊不足之藥物安全性監測及風險降低措施

已知風險	說明	藥物安全性監測措施	風險降低措施
懷孕和哺乳期間的風險 (續)			<ul style="list-style-type: none"> • 第 15 節：病患諮詢須知 • 第 15.9 節，胚胎毒性 <ul style="list-style-type: none"> 懷孕 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，Prolia 禁用於已經懷孕的婦女，因為可能會造成胎兒傷害 [參見禁忌 (4.2)、特殊族群之使用 (8.1)]。 男性 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，當男性在接受 Prolia 治療時與已懷孕之伴侶發生無預防措施之性行為，胎兒有可能接觸到 denosumab [參見特殊族群之使用 (8.7)]。 • 第 15.9 節，授乳母親 <ul style="list-style-type: none"> ○ 請告知患者，由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且 Prolia 可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此應考慮本藥對母親的重要性，然後做出是否要停止餵哺母乳還是停用本藥的決定 [參見特殊族群之使用 (8.2)]。 <p>除了在 PI 上提供文字說明之外，安進會發送病患用藥說明書，以強調風險。</p>

4. 追蹤報告：台灣風險管理計畫進度

4.1 執行方式

Prolia 的前藥品許可證持有商，荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司，同意於 Prolia (denosumab) 獲得許可後第 2 年和第 5 年，向 TFDA 提交進度報告，以便評估 RMP 的效果。台灣安進將持續發送病患用藥說明書，並執行安全性監測。

4.2 提交時程

不適用，第 2 年和第 5 年的報告已分別於 2013 年 8 月 23 日及 2016 年 2 月 24 日提交。

5. 相關文件

附件 1. Prolia (Denosumab) 台灣仿單 (目前核准版本)。

附件 2.Prolia (Denosumab) 病患用藥說明書
(目前版本)

附件 3.特定不良事件之追蹤問卷

提供下列特定問卷：

- 低血鈣症不良事件問卷
- 感染問卷
- 顎骨壞死問卷
- 過敏問卷
- 非典型骨折問卷