捷保舒®膠囊
藥品風險管理計畫書
ZEPOSIA® (ozanimod) capsules
Risk Management Plan

Version: 2.0

Issued Date: February 22nd, 2022

Bristol Myers Squibb

產品資本資訊

中文品名：捷保舒®膠囊

英文品名：Zeposia® capsules

成分：Ozanimod

藥理分類：鞘胺醇 1-磷酸鹽 (S1P) 受體調節劑

劑型：膠囊

劑量：0.23 mg, 0.46 mg, 0.92 mg

廠商名：台灣必治妥施貴寶股份有限公司

目錄

目錄 2
壹、 產品介紹 3
貳、 計畫目的 3
參、 方法 3
一、 病人用藥安全指引 (Medication Guide) 3
二、 醫療人員風險溝通計畫 (Health-Care Proffessionals' Communication Plan) 4
三、 特殊風險預防措施 (ETASU) 7
肆、 風險管理計畫追蹤報告 9
一、 執行面評估 9
二、 檢送時間 9
伍、 應用文件 10
附件 1：病人與照護者指引 10
附件 2：具生育能力女性病人須知 10
附件 3：處方醫師用藥評估表 10

壹、產品介紹

捷保舒（ZEPOSIA）包含 ozanimod，這是一種鞘氨醇 1-磷酸鹽（S1P）受體調節劑，與 S1P 受體 1 和 5 具有高親和力。Ozanimod 阻斷了淋巴細胞從淋巴結遷移出的能力，從而減少了周邊血液的淋巴細胞數量。Ozanimod 在多發性硬化症中發揮治療作用的機轉尚不清楚，但可能涉及減少淋巴細胞向中樞神經系統的遷移。

ZEPOSIA 適用於成人復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 的治療。ZEPOSIA 為口服不透明膠囊體，分別為包含 0.23mg、0.46mg 或 0.92 mg 的 ozanimod 膠囊，相當於 0.25mg、0.5mg 和 1 mg 的 ozanimod hydrochloride（HCl）。

關於更多藥品資訊，請參閱 ZEPOSIA 藥品仿單。

貳、計畫目的

ZEPOSIA 風險管理計畫書是根據衛生福利部食品藥物管理署的要求制定，本計畫之目的是向病人及醫療人員提供與 ZEPOSIA 相關的風險資訊說明，以期可降低接受 ZEPOSIA 治療病人的用藥風險。

與 ZEPOSIA 相關的重要確定風險包括嚴重伺機性感染包括漸進性多病灶腦白質病（PML），重要潛在風險包括有症狀之心搏過緩、嚴重肝損傷、黃斑部水腫、惡性腫瘤、可逆性後腦病變症候群（PRES）、胚胎毒性；尚有缺漏的資訊包括對心血管的長期效應、停藥後的效應、以及五十五歲以上病人的使用狀況。

參、方法

臨床試驗中使用 ZEPOSIA 的相關風險及不良事件數據已詳細記載於藥品仿單，提供給病人及醫療人員參閱。

除藥品仿單外，台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下簡稱本公司）亦擬定下列文件資料，用以提高病人及醫療人員對於 ZEPOSIA 治療的認識，並早期預防嚴重不良事件的發生：

- 病人與照護者指引
- 具生育能力女性病人須知
- 處方醫師用藥評估表

一、病人用藥安全指引 (Medication Guide)

（一） 採用理由

病人與照護者指引列舉了與 ZEPOSIA 有關的重要風險，並說明為減少和預防這些風險的必要措施，也提醒病人立即向主治醫師通報與這些風險有關的症狀。

（二） 執行面

病人與照護者指引將經由下列管道發放給病人：

1) 本公司將提供病人與照護者指引給醫師，進而在開始治療前及後續就診必要時將其轉交給病人和/或其照護者。

2) 病人與照護者指引也將隨藥品配送至醫院藥局，經由藥師發藥時一起提供，提升病人和/或照護者對於用藥風險的認識。

（三） 說明書內容

請參閱附件 1 病人與照護者指引。

二、醫療人員風險溝通計畫 (Health-Care Professionals' Communication Plan)

（一） 採用理由

考慮到 ZEPOSIA 的重要潛在風險和未知風險，須向醫療人員溝通早期偵測及妥善處置這些風險的重要性。本公司將提供一份「醫療專業人員資訊包」給所有準備處方 ZEPOSIA 的醫師，當中包括以下內容：

- 關於如何找到最新藥品仿單
- 處方醫師用藥評估表
- 病人與照護者指引
- 具生育能力女性病人須知

處方醫師用藥評估表是一種工具，將用來提醒處方醫師，在開始使用 ZEPOSIA 治療前應對病人進行之評估，以及治療期間和中止治療後須監測病人的表徵和症狀。處方醫師用藥評估表並非取代仿單，關於詳細藥品安全資訊，請參閱處方醫師用藥評估表。

（二） 執行面

醫療專業人員資訊包將會經由下列方式發放給醫師（包括準備處方 ZEPOSIA 的神經科醫師與其它醫師）：

1) 在上市後 6 個月內，本公司將開始親自遞交資訊包給醫師。藉由與本公司同仁的互動，醫師可向本公司反映有關使用 ZEPOSIA 治療病人的安全資訊。如接收到此類資訊，本公司將蒐集及通報藥品不良事件。

   在遞交資訊包時，本公司將會向醫師強調 ZEPOSIA 的重要風險及未知風險，並解說監測方法。

2) 在 ZEPOSIA 上市 30 天內，本公司將郵寄資訊包的紙本資料及電子檔（CD 光碟）予台灣神經免疫醫學會和台灣神經學學會，由以上單位提供給其會員醫師。

3) 在取得上市許可後，每年也會至少在一場研討會或一項教育項目中提供教育資料，持續至少三年，並將提供紙本教育資料予參與研討會或教育項目之醫師。

4) 在取得上市許可後，本公司將每年透過郵寄、電子郵件或親自遞交的方式將資訊包重新發放給醫師，持續至少三年。

5) 風險管理計畫核准後，本公司將會在衛生福利部食品藥物管理署網站公開風險管理計畫書，以供下載。

6) 如文件資料內容有任何更新，本公司將透過郵寄、電子郵件或親自遞交的方式提供給醫師；本公司亦將提供一份更新的文件資料予台灣神經免疫醫學會和台灣神經學學會，由以上單位提供給其會員醫師。

提供資訊包時應強調的重要風險及監測方法：

項目	**關鍵訊息**
禁忌症	• 最近 6 個月內曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、暫時性腦缺血 (TIA)、需住院治療的代償不全心臟衰竭或第 III/IV 級心臟衰竭 • 患有莫氏 (Mobitz) 第 II 型二級或三級房室 (AV) 傳導阻滯、竇房結病變症候群或竇房阻滯，除非病人已裝置心律調節器 • 患有嚴重且未治療的睡眠呼吸中止症 • 目前服用單胺氧化酶 (MAO) 抑制劑 • 已知免疫不全狀態，如免疫不全症候群、或有較高伺機性感染風險之病人 • 嚴重活動性感染、急性與慢性活動性感染，例如肝炎及肺結核
首次使用 ZEPOSIA 前的評估	全血球計數 取得近期 (亦即過去 6 個月內或停止先前的多發性硬化症治療之後) 的全血球計數 (CBC)，包括淋巴球計數。 心臟評估 進行心電圖 (ECG) 檢查，確認是否存在既有的傳導異常。特定既有病症的病人，應諮詢心臟科醫師的建議。 肝功能檢查 取得近期（即過去 6 個月內）的轉胺酶及膽紅素濃度。 眼科評估 有葡萄膜炎或黃斑部水腫病史的病人，應進行眼底評估，包括黃斑部。 目前或過去的用藥 - 如果病人目前接受抗腫瘤、免疫抑制或免疫調節療法，或過去曾使用這些藥品，在開始 ZEPOSIA 治療前，應考量可能對免疫抑制產生

	非意圖的加乘作用。 - 確認病人是否在使用可能減緩心跳速率或房室傳導的藥品。 施打疫苗 在開始 ZEPOSIA 治療前，應檢測病人有無水痘帶狀疱疹病毒 (VZV) 抗體；抗體檢測結果陰性的病人，建議在開始 ZEPOSIA 治療前先施打 VZV 疫苗。如果病人須施打減毒活疫苗，應在開始 ZEPOSIA 治療前至少 1 個月施打。
緩脈心律不整及房室傳導延遲	在 ZEPOSIA 起始治療前，應對所有病人進行心電圖檢查，確認是否存在既有的心臟異常。對於有特定既有心臟疾病病人，建議在第一劑用藥後監測 6 個小時，觀察是否出現心搏過緩的表徵和症狀。 起始治療時需逐漸增加劑量。處方醫師應參閱仿單用法用量來採用合適的劑量遞增方案。
胎兒風險	在開始 ZEPOSIA 治療前，應提醒具生育能力的女性，藥物可能對胎兒造成嚴重風險，因此在接受 ZEPOSIA 治療期間必須避孕。具生育能力女性病人須知向病人提供關於暴露於藥品的懷孕女性之胎兒風險的資訊。 由於從體內排除 ZEPOSIA 約需要 3 個月，有生育能力的女性在治療期間及停用 ZEPOSIA 後 3 個月內應採用有效的避孕方法，避免懷孕。
感染	活性期感染的病人應延後 ZEPOSIA 治療，直到感染緩解後才開始。 如果病人出現嚴重感染，應考慮中斷 ZEPOSIA 治療。 在停用 ZEPOSIA 後可能需要 3 個月才能排除 ZEPOSIA，因此在這段期間應持續監測感染問題。 如果病人須施打*減毒活疫苗*，應在開始 ZEPOSIA 治療前至少 1 個月施打。在 ZEPOSIA 治療期間和停止治療後 3 個月內，應避免使用*減毒活疫苗*。 因肺結核、B 型肝炎、C 型肝炎為我國重要傳染病，故本公司將嚴重活動性感染、活動性慢性感染（如肝炎及肺結核）列為禁忌症。活動性 B 型肝炎、C 型肝炎、肺結核亦加在處方醫師用藥評估表內。 如果疑似漸進性多病灶腦白質病 (PML)，應暫停 ZEPOSIA 治療，直到適當的診斷評估顯示 PML 已排除為止。如果確診為漸進性多病灶腦白質病(PML)，應停止 ZEPOSIA 治療。

先前免疫抑制或免疫調節藥物治療造成的非意圖免疫抑制加乘作用	從長期免疫作用藥物轉換至本藥物時，必須考量這些藥物的半衰期和作用機轉，以避免在開始 ZEPOSIA 治療後，出現非意圖的免疫抑制加乘作用，同時將疾病再活化的風險減至最低。 不建議在 alemtuzumab 治療後開始 ZEPOSIA 治療。

處方醫師將會：

- 熟悉醫療專業人員資訊包的內容，尤其是要瞭解重要的潛在風險。
- 使用處方醫師用藥評估表，在治療前、起始治療前、治療期間、治療後對於仿單中規定的所有要求進行監測。
- 告知病人及照護者關於 ZEPOSIA 治療的資訊，使之正確地瞭解治療方法，包括藥品仿單中的特定風險，並提供病人與照護者指引。
- 告知有生育能力的婦女關於胎兒暴露的風險、在使用 ZEPOSIA 期間應避免懷孕，並提供具生育能力女性病人須知 。

（三） 溝通計畫內容

請參閱附件 3 處方醫師用藥評估表。

三、特殊風險預防措施 (ETASU)

（一） 採用理由

開始 ZEPOSIA 治療後，可能造成暫時性心跳速率減慢及房室傳導延遲；此外，依據動物試驗的結果，ZEPOSIA 可能對胎兒造成傷害。為減輕這些已知風險，本公司將執行特殊風險預防措施(ETASU)。

（二） 執行面

(1) 緩脈心律不整及房室傳導延遲

開始 ZEPOSIA 治療後，可能造成暫時性心跳速率減慢及房室傳導延遲，故應採用逐漸調高劑量的方式以達到 ZEPOSIA 維持劑量。在首次使用 ZEPOSIA 前，進行心電圖檢查，確認是否存在既有的傳導異常。

緩脈心律不整

對於特定既有心臟疾病病人，建議進行第一劑藥物監測（請參閱以下說明）。

特定既有心臟疾病病人的第一劑藥物監測

由於開始使用 ZEPOSIA 會有心跳速率暫時減慢的風險，對於休息狀態下心跳低於每分鐘 55 下、二級 [莫氏第 I 型] 房室傳導阻滯或有心肌梗塞或心臟衰竭病史的病人，建議在第一劑用藥後監測 6 個小時，觀察是否出現心搏過緩的表徵和症狀。

在這 6 小時期間，應每小時測量一次病人的脈搏和血壓，建議在監測開始前和結束時，進行心電圖檢查。

對於下列病人，建議在 6 小時之後進行額外的監測：

- 用藥後 6 小時心跳速率低於每分鐘 45 下
- 用藥後 6 小時心跳速率達最低值，顯示可能還未出現最大的降幅
- 用藥後 6 小時的心電圖顯示有新發生的二級以上房室傳導阻滯
- 用藥後 6 小時的心電圖顯示 QTc 間期延長 (≥ 500 msec)

這類病人應接受適當的處置並持續觀察，直到症狀緩解或檢查結果正常為止。如果需要治療，必須持續監測至隔天，並在第二劑 ZEPOSIA 之後再次監測 6 小時。

下列病人若考慮開始 ZEPOSIA 治療，應諮詢心臟科醫師的建議，以決定可否安全使用 ZEPOSIA，並決定最適合病人的監測方案。

- 曾有心跳驟停或心肌梗塞病史、缺血性心臟病、心臟衰竭、腦血管疾病、控制不良的高血壓、復發昏厥病史，或有症狀的心搏過緩；
- 既有的 QT 間期顯著延長 (QTc > 500 msec) 或其他 QT 延長風險，以及使用 β 阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑以外其他可能加重心搏過緩症狀的藥物；
- 使用第 Ia 類(如 quinidine、procainamide)或第 III 類(如 amiodarone、sotalol)心律不整藥物治療的病人， ZEPOSIA 未曾於接受這類藥物治療的病人中進行研究；這類心律不整藥物已知與心搏過緩病人發生尖端扭轉型室性心搏過速有關。
- 曾有莫氏第 II 型第二級或以上的房室傳導阻滯、竇房結病變症候群，或竇房性心臟阻斷病史者。

關於上述風險的重點資訊已涵括在病人與照護者指引（附件 1）及處方醫師用藥評估表（附件 3）。為確保醫療專業人員和患者/照顧者了解風險最小化方法，BMS 將提供風險管理教材及最新產品資訊（仿單）至即將處方 ZEPOSIA 醫師的所在院所。

(2) 胎兒風險

未曾對懷孕女性進行過適當且周延的對照試驗。根據動物試驗的結果，ZEPOSIA 可能對胎兒造成傷害。因此，本公司設計了「具生育能力女性病人須知」（附件2），且必須提供該須知予有生育能力的女性，告知懷孕暴露對胎兒毒性的風險，並給予妥善風險管理的指導，以降低失去胎兒及先天缺陷的風險。

本公司將提供「具生育能力女性病人須知」予醫師，進而在起始治療前提供給具生育能力的女性。建議女性病人如果已經懷孕或計畫懷孕，請立即告知處方醫師。由於從體內排除 ZEPOSIA 約需要 3 個月，有生育能力的女性在治療期間及停用 ZEPOSIA 後 3 個月內應採用有效的避孕方法，避免懷孕。

若本公司接收到任何有關ZEPOSIA治療期間，或停用ZEPOSIA後3個月內的懷孕病人報告，本公司將進行審閱。如案例報告符合嚴重藥物不良反應通報辦法之快速通報要件，本公司將通報至食藥署。除了懷孕通知程序外，本公司亦將使用針對懷孕的追蹤表格，追蹤懷孕結果（若經病人同意）。所蒐集的相關科學數據將經統整，並檢送至食藥署。

肆、風險管理計畫追蹤報告

一、執行面評估

台灣BMS將採取常規的藥物監視活動，包括ZEPOSIA案例的快速通報和定期通報。台灣BMS將在新藥安全監視期間定期檢送藥品定期安全性報告（PSUR）至衛生主管機關，報告內容包括國內外藥品不良事件(AE)以及與使用ZEPOSIA有關的懷孕報告。嚴重伺機性感染，包括PML、活動性B型肝炎/C型肝炎和活動性結核病在內，將會密切監測。將使用針對PML的特定追蹤表格，且潛在的PML案例將由外部專家進行審查。

收到的不良事件案例將會被定期審閱且會統整於PSUR。風險降低措施（病人與照護者指引、具生育能力女性病人須知、處方醫師用藥評估表）的效益將會透過成效指標(outcome indicator)及程序指標(process indicator)進行評估，且將採取相應的修改及矯正措施。成效指標將會是與這些風險有關的不良事件發生頻率和嚴重程度，包括在藥品上市後，在目標族群內的不良結果發生頻率無顯著增加。程序指標將針對目標族群的教育訓練紀錄與文件發放紀錄的統整，包括醫療專業人員及台灣BMS內部員工。

內部員工的成效指標：所有台灣BMS醫學部、行銷部及業務部門的同仁應在開始執行ZEPOSIA相關業務前完成教育訓練。

醫師的成效指標：每年也會至少在一場研討會或一項教育項目中提供教育資料，且持續至少三年。內部員工和神經科醫師的會議檔案將會被保留，且會檢送至食藥署。

教育訓練發送紀錄將會被保留且會與教育訓練檔案一併檢送至衛生主管機關。

風險管理計畫追蹤報告亦會統整病人曝藥量估計值（銷售量）。

二、檢送時間

本公司將在ZEPOSIA上市滿兩年及五年檢送風險管理計畫成效評估報告，如經食品藥物管理署審查而要求不同的報告間隔或頻率，則本公司將依照食藥署之正式函文辦理。

伍、應用文件

附件 1：病人與照護者指引

附件 2：具生育能力女性病人須知

附件 3：處方醫師用藥評估表