

衛復守®錠劑
藥品風險管理計畫書

VAFSEO® Tablets
Risk Management Plan

Version: 1.0

Issued Date: Aug. 31. 2023.

中文名：衛復守®錠劑
英文名：VAFSEO® Tablets
成分：Vadadustat
藥理分類：B03XA08
劑型：膜衣錠
劑量：150mg、300mg
廠商名：台田藥品股份有限公司

內容

壹、計畫目的

貳、方法

一、病人用藥安全指引 (Medication guide)

二、醫療人員風險溝通宣導計畫 (Communication plan)

參、風險管理計畫定期評估報告

肆、風險管理計畫書之修訂

產品基本資料

中文品名：衛復守®錠劑
英文品名：VAFSEO® Tablets
成分：Vadadustat
藥理分類：B03XA08
適應症：治療透析成人病人因慢性腎臟疾病 導致之貧血。
劑型：錠劑/膜衣錠
劑量：150mg、300mg
廠商名：台田藥品股份有限公司

壹、計畫目的

本計畫針對 VAFSEO®之風險—血栓栓塞與肝功能障礙研擬制定，目的在於：

- 一、使病人了解使用 VAFSEO®時伴隨之風險，並了解發生相關症狀時應如何處置。
- 二、使醫療人員了解使用 VAFSEO®時伴隨之風險，以協助評估病人使用之風險效益，並知悉於處方藥品前後應注意之事項及應執行之預防措施。同時提醒醫療人員清楚告知病人用藥相關注意事項。

貳、方法

一、病人用藥安全指引(Medication Guide)

1. 執行對象：使用衛復守® (VAFSEO®)之病人。
2. 執行方法：
 - I. 本風險管理計畫與醫療機構合作，將此「病人用藥安全指引」(附件一)由醫療機構之醫療人員直接交付予接受衛復守® (VAFSEO®)治療的病人，並提醒醫療人員給藥時進行用藥指導。若產品資訊有重大變更，本公司將依照實際狀況更新病人用藥須知內容。
 - II. 注意醫療機構病人用藥安全指引之數量，並適時予以補足。

二、醫療人員風險溝通計畫(Communication plan)

1. 執行對象：處方或調劑衛復守® (VAFSEO®)之相關醫師、藥師、醫療人員和本公司相關人員。
2. 執行方法：
 - I. 執行對象為處方衛復守® (VAFSEO®)之相關醫師、藥師或其他醫療人員時：
 - (1) 本公司將每年針對首度進藥醫院之相關醫師、藥師或其他醫療人員進行教育訓練宣導，並鼓勵其他已接受過相關教育訓練之相關人員持續共同參與。每年至少舉辦 1 次教育訓練，內容包括：
 - a. 衛復守® (VAFSEO®)治療的各種風險利益、藥理作用、用法用量、禁忌症、警告、注意事項、藥物動力學、交互作用及不良反應等，尤其是血栓栓塞與肝功能障礙方面的風險...等。
 - b. 宣導本風險管理計畫內容及加強不良反應通報，針對所有不良反應可能發生的重大安全事件，包含本計畫之目標風險（血栓栓塞與肝功能障礙）之相關處置及通報流程進行教育訓練及宣導。

- (2) 本公司業務人員亦將於例行性拜訪醫藥人員時進行宣導，並視需要提供必要的資料，例如：藥品處方資料、不良反應通報方式及本藥品之相關研究文獻。
- (3) 本計畫檢附醫師用藥與諮詢服務手冊（附件二），於首度進藥醫院進行教育訓練宣導時發放紙本給相關醫師、藥師或其他醫療人員，後續於年度教育訓練時發放紙本。
- (4) 當有任何新的重大安全訊息，本公司將即時對所有相關醫療人員及衛生主管機關進行通知。
- (5) 教育訓練與宣導之活動議程、照片、教育訓練資料或參與人員之簽名等紀錄應予以審核及保存，並於成效評估報告提出相關佐證資料。

II. 執行對象為藥商內部人員時：

- (1) 本公司人員（包含執行衛復守® (VAFSEO®)相關業務及負責相關業務之客服人員、通報窗口）在執行業務之前，皆須完成教育訓練，內容包括：
 - a. 衛復守® (VAFSEO®)適應症之疾病症狀及診斷標準，疾病病因、致病機轉等。
 - b. 衛復守® (VAFSEO®)的使用說明，包括：適應症、作用機轉、臨床研究結果、用法用量、禁忌症、警告、注意事項，藥物不良反應及重大安全事件的預防及處置。
 - c. 本風險管理計畫的實行辦法與進度，包括：計畫工作內容、計畫對象、病人用藥安全指引及教育宣導活動。
 - d. 藥品優良安全監視規範及嚴重藥物不良事件通報辦法：本公司將依現行藥物不良事件通報辦法，並追蹤在期限內通報接受衛復守® (VAFSEO®)治療之病人發生不良反應的個案等。可能發生的重大安全事件，如：血栓栓塞與肝功能障礙之處置及通報流程，應更積極與醫療人員保持聯繫促進醫療人員主動通報之意願。
 - e. 所有公司相關人員在接受相關教育訓練後，皆須留下簽名紀錄以茲證明。訓練紀錄與內容將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，並依據所有簽名紀錄建檔及追蹤。主管在派任人員執行衛復守® (VAFSEO®)相關業務前，需確認該員工已完成本計畫的訓練。相關業務得人員亦須定期接受持續教育訓練，以瞭解本計畫的執行進度，並協助本計畫達到預期成效。

參、風險管理計畫定期評估報告

本公司將依照我國衛生福利部指示進行成效評估，同時分析不良反應通報情形及風險評估，並填寫檢附相關執行成果資料(表一)。自取得許可證核准滿二年及五年時，於資料截止日後三個月內提交評估報告予衛生福利部食品藥物管理署進行審查。若有重大之安全事件或顧慮，本公司將諮詢相關醫藥專家即時評估並採取適當之應對措施，並通報衛生福利部食品藥物管理署。

表一、風險管理措施成效評估方式

執行項目	評估內容	效益指標
病人用藥安全指引	發放病人用藥安全指引	發放醫院清單與份數
醫師用藥與諮詢服務手冊	發放醫師用藥與諮詢服務手冊	發放醫療人員份數
醫療人員教育訓練宣導	舉辦教育訓練，實施對象為處方或調劑衛復守®(VAFSEO®)之相關醫師、藥師或其他醫療人員。	每年至少一場
本公司相關人員教育訓練	舉辦教育訓練，實施對象為執行衛復守®(VAFSEO®)相關業務及負責相關業務之客服人員、通報窗口	本公司人員執行衛復守®(VAFSEO®)相關業務前 100%完成教育宣導

肆、風險管理計畫書之修訂

本風險管理計畫書之目的在於減少衛復守® (VAFSEO®)之血栓栓塞與肝功能障礙風險，於計畫執行中仍應依最新之科學知識及計畫執行結果成效必要時修訂，若法規有修正時，亦隨時依法修訂本風險管理計畫書。有欲修訂風險管理計畫之內容時，將提交主管機關審核；若需即刻修訂本風險管理計畫，依主管機關之決議進行風險管理計畫書之修訂。

衛復守® (VAFSEO®)之「病人用藥安全指引」

開始使用衛復守®前，請先詳細閱讀此用藥安全指引，如果有任何問題，請詢問您的醫師或藥師。此用藥安全指引並不能取代醫師對您的病情或治療所提出的專業諮詢與建議，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診。

一、藥品中英文商品名：

衛復守® (VAFSEO®、Vadadustat)

二、關於衛復守®：

- 1 衛復守®藉由活化人體缺氧反應之相關基因，因而增加內源性促紅血球生成素的生產，達到增加血紅素和促紅血球生成的作用，可用於治療透析成人病人因慢性腎臟疾病導致之貧血。
- 2 本藥品須由醫師處方，不可自行購買。
- 3 請定期回診以利醫師評估藥品療效與安全性。

三、使用衛復守®請務必了解以下事項：

- 1 出現嚴重不良心血管反應或中風體徵和症狀的患者請立刻就醫。
- 2 衛復守®治療期間可能發生包括腦梗塞、心肌梗塞和肺栓塞之嚴重血栓栓塞，而導致死亡。開始使用本藥品治療前，應評估血栓栓塞的風險，包括腦梗塞、心肌梗塞和肺栓塞等併發症，以及是否有血栓栓塞病史，審慎考量使用本藥品治療的適當性。
- 3 重度肝功能不全 (Child-Pugh C級)的病人不建議使用衛復守®
- 4 使用衛復守®前如有下列情形請告知您的醫師：
 - 使用鐵質補充劑、磷結合劑和主要成分含多價陽離子的其他藥品、BCRP或OAT3受質藥物或OAT1/3抑制劑。
若使用鐵質補充劑、磷結合劑和主要成分含多價陽離子的其他藥品，請於使用之前至少 1 小時或之後至少 2 小時服用衛復守®。
 - 患有或曾有腦梗塞、心肌梗塞、肺栓塞等病史。
 - 惡性腫瘤
 - 增生性糖尿病視網膜病變、黃斑部水腫、濕性老年黃斑部病變、視網膜靜脈阻塞
 - 肝功能不全。
 - 原使用紅血球生成素藥品將轉換成衛復守®。

- 正在懷孕或計畫懷孕；正哺餵母乳或計畫哺乳。
- 目前所有用藥，包括處方藥、非處方藥、保健食品及中草藥等。必要時醫師需調整您的用藥，建議您保留所有藥品清單，主動出示給您的醫師或藥師。

四、使用衛復守®可能發生之常見不良反應：

1. 血栓栓塞

在兩項接受透析之慢性腎病臨床試驗中，病人極常發生血栓栓塞事件。因此，應審慎監測具有既有血栓栓塞事件危險因子及先前血栓栓塞事件 (例如，深層靜脈栓塞、肺栓塞和腦血管意外) 病史，若出現下列血栓栓塞事件表徵和症狀的患者請立刻就醫。

- 心臟病發作 (心肌梗塞)，症狀包括胸口及/或身體其他部位疼痛、感到頭暈、呼吸急促、反胃或嘔吐、焦慮感。
- 中風 (腦血管意外)，症狀包括突然嚴重頭痛、癲癇發作 (抽搐)、失去協調能力、失去平衡。
- 肺部血管中出現血塊 (肺栓塞)，症狀包括胸口或上背部疼痛、呼吸困難、咳血。
- 靜脈中出現血塊，例如在腿部 (稱為深層靜脈血栓)，症狀包括疼痛、腫脹和發紅。
- 「小中風」(TIA)，症狀包括語言和視覺異常，以及臉部、雙臂和雙腿麻痺或無力。
- 狹窄 (動靜脈瘻管血栓和動靜脈移植物血栓)，症狀包括可透過皮膚看到發紫、凸起的靜脈，與靜脈曲張類似。

2. 肝功能障礙

在開始衛復守®之前、開始後三個月內每個月一次和之後視臨床情況而定，必須評估ALT、AST和膽紅素，若ALT或AST升高>3倍ULN並伴隨膽紅素增加>2倍ULN，或ALT或AST持續>3倍ULN請立刻停藥就醫。

3. 高/低血壓

開始衛復守® 之前和之後應定期監測血壓，若發現高/低血壓，應立即就醫。

4. 痙攣

使用衛復守®常有發生痙攣的情形。有痙攣或抽搐病史、癲癇或與痙攣發作傾向相關的醫療狀況（如中樞神經系統 [CNS] 感染）的病人，應謹慎使用衛復守®。

5. 腹瀉

若有持續腹瀉情形，請儘速就醫。

五、本病人用藥安全指引僅提供最最重要之藥品安全訊息，更多詳細內容請參閱盒內藥品說明書（仿單），或諮詢您的醫師或藥師。

六、如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢本公司，諮詢專線：(02) 2651-8288。如果您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，請盡快諮詢您的醫師或藥師，並請通報至全國藥物不良反應通報中心（通報電話：(02) 2396-0100；通報傳真：(02) 2358-4100，通報網址：<https://adr.fda.gov.tw>）。

醫師用藥與諮詢服務手冊

本藥品衛復守® (VAFSEO®)是一種缺氧誘導因子脯胺酸羥化酶抑制劑，會導致細胞的缺氧誘導因子濃度增加，進而刺激內源性紅血球生成素 (EPO) 產生，增加鐵質移動和紅血球生成，使得血紅素濃度逐漸升高。衛復守®可能導致血栓栓塞與肝功能障礙之風險，故本手冊提供醫師處方衛復守®藥品時之安全性資訊及相關注意事項，以協助醫師於處方衛復守®前對病人進行相關風險因子評估，確保使用病人無相關禁忌症並降低風險之發生。

壹、 血栓栓塞：

血管血栓形成的風險來自穩定 HIF- α 蛋白與其提高的紅血球生成。在非臨床毒理學研究中，血管血栓形成歸因於過度的藥理學反應，導致紅細胞增多症、血液高粘度以及多個器官中纖維蛋白血栓的形成。CKD 人群中高齡、血紅蛋白超過目標範圍以及接受血液透析的患者發生靜脈血栓和動脈血栓的風險較高，需仔細監測和控制血紅蛋白濃度。

衛復守®治療期間可能發生包括腦梗塞、心肌梗塞和肺栓塞之嚴重血栓栓塞，而導致死亡。開始使用本藥品治療前，應評估血栓栓塞的風險，包括腦梗塞、心肌梗塞和肺栓塞等併發症，以及是否有血栓栓塞病史，審慎考量使用本藥品治療的適當性。此外，使用本藥品治療期間，應密切監測病人是否有疑似血栓栓塞的表徵和症狀。如果出現疑似血栓栓塞的症狀，應指導病人立即就醫。

血栓栓塞可能導致：

- (1) 心臟病發作 (心肌梗塞)，症狀包括胸口及/或身體其他部位疼痛、感到頭暈、呼吸急促、反胃或嘔吐、焦慮感。
- (2) 中風 (腦血管意外)，症狀包括突然嚴重頭痛、癲癇發作 (抽搐)、失去協調能力、失去平衡。
- (3) 肺部血管中出現血塊 (肺栓塞)，症狀包括胸口或上背部疼痛、呼吸困難、咳血。
- (4) 靜脈中出現血塊，例如在腿部 (稱為深層靜脈血栓)，症狀包括疼痛、腫脹和發紅。
- (5) 「小中風」(TIA)，症狀包括語言和視覺異常，以及臉部、雙臂和雙腿麻痺或無力。
- (6) 狹窄 (動靜脈瘻管血栓和動靜脈移植植物血栓)，症狀包括可透過皮膚看到發紫、凸起的靜脈，與靜脈曲張類似。

為了降低嚴重心臟和血管栓塞的風險，在病情不需使用紅血球輸注的情況下使用衛復守®最低劑量治療。

貳、 肝功能障礙：

衛復守®引起的肝酶升高目前被認為是一種特殊反應，在 3.45% 的暴露受試者中觀察到，因為尚未確定肝酶升高的明確模式或原因。在許多情況下，特異性的機制是免疫介導，並且通常通過人類白細胞抗原變異確定的遺傳風險來識別。值得注意的是，在接觸衛復守®多達 10 劑的健康志願者中，沒有出現臨床上顯著的肝酶升高。

衛復守®導致肝細胞損傷的報告少見 (不到 0.2% 的病人)。絕大多數事件不嚴重、無症狀，且在停用衛復守®後緩解。通常發生在開始治療後的最初 3 個月內。肝臟酵素檢查異常：接受衛復守®治療的病人，分別有 1.8%、1.4% 和 0.3% 發生血清 ALT (3 倍 ULN)、AST (3 倍 ULN) 和膽紅素 (2 倍 ULN) 升

高。

衛復守®曾報告導致 ALT、AST (頻率為常見) 及/或膽紅素 (頻率為少見) 增加。在開始衛復守®之前、開始後三個月內每個月一次和之後視臨床情況而定，必須評估 ALT、AST 和膽紅素。若 ALT 或 AST 升高>3 倍 ULN 並伴隨膽紅素增加>2 倍 ULN，或 ALT 或 AST 持續>3 倍 ULN，必須停用衛復守®。

參、其他可能的副作用

極常見 (每 10 人超過 1 人可能受影響)

- 血壓升高 (高血壓): CKD 病人施用衛復守®, 可能伴隨高血壓惡化。應在開始之前和之後定期監測血壓, 頻率可依據病人個別情況與當地臨床實務決定。應告知病人順從降血壓療法與監測血壓的重要性。

極常見 (每 10 人超過 1 人可能受影響)

- 腹瀉

常見 (每 10 人最多 1 人可能受影響)

- 頭痛
- 痙攣: 接受衛復守®的病人, 常有發生痙攣的報告。應謹慎用於有痙攣或抽搐病史、癲癇或與痙攣發作傾向相關的醫療狀況 (如中樞神經系統 [CNS] 感染) 的病人。中斷或停止治療的決定應依據個別病人的風險效益加以考量。
- 血壓降低 (低血壓)
- 過敏
- 咳嗽
- 便秘
- 反胃
- 嘔吐
- 上腹部疼痛

肆、禁忌與注意事項

- 本藥品禁用對衛復守®之有效成分或所使用之任何賦形劑有過敏病史的病人。
- 不建議將衛復守®用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 級) 的病人。
- 誤用可能造成紅血球容積過度增加, 可能伴隨致命的併發症。
- 本藥品每顆膜衣錠的鈉含量低於 1 mmol (23 毫克), 基本上可視為「不含鈉」。
- 如果發生對衛復守®治療反應不足, 應立即尋找原因。網狀紅血球計數應納入評估。如果排除無反應的典型原因, 且病人患有網狀紅血球減少症, 應考慮進行骨髓檢查。如果到第 24 週時未能找出治療反應不足的原因, 應停用衛復守®。
- 從基準點使用高劑量 ESA 轉換過來的病人, 一開始血紅素濃度可能降低, 然後逐漸恢復, 至第 16 至 20 週回到基準點血紅素濃度 (有關個別試驗中治療期間的血紅素變化, 請參閱第 12 節)。考量使用衛復守®時的血紅素會逐漸升高, 若血紅素數值下降至低於 9.0 g/dL, 或者認定反應不可接受, 轉換階段期間可考慮以紅血球輸血或 ESA 治療進行救援治療 (參見第 5.1 節)。接受

紅血球輸血的病人，建議在輸血期間持續衛復守®治療。接受暫時性 ESA 救援治療的病人，應暫停衛復守®，且可在血紅素濃度 ≥ 10 g/dL 時恢復。

取決於使用的 ESA，衛復守®治療暫停應延長至：

- 最後一劑 epoetin 後 2 天
- 最後一劑 darbepoetin alfa 後 7 天
- 最後一劑 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta 後 14 天。

在 ESA 救援治療後，應以先前劑量或高一個等級的劑量恢復衛復守®，後續開始或調整治療時，應每兩週一次監測血紅素濃度直到穩定，然後至少每個月監測一次。劑量調整應在每日 150 毫克至每日最大建議劑量 600 毫克的範圍內，以 150 毫克增幅進行，以達到或維持 10 到 12 g/dL 的血紅素濃度。劑量增加頻率請勿超過每 4 週一次。劑量減少可較頻繁進行。

如果血紅素濃度未達到具臨床意義的增加，則不應繼續治療超過 24 週。在重新使用 Vafseo 之前，應探討和處理置對反應不足的其他原因。

伍、與其他藥物交互作用

衛復守®併用鐵質補充劑、磷結合劑和主要成分含多價陽離子的其他藥品，可能會降低衛復守®療效，請錯開 1 至 2 小時使用。

衛復守®併用 BCRP 或 OAT3 受質藥物可能會導致 BCRP 或 OAT3 受質藥物 AUC 上升，需視狀況調整 BCRP 或 OAT3 受質藥物使用劑量；若併用 OAT1/3 抑制劑，則會使衛復守®AUC 上升，需視狀況調整衛復守®使用劑量。

不良事件通報

若發生任何疑似使用衛復守®發生不良反應時，請依法主動通報全國藥物不良反應通報中心電話：02-23960100 或網址：<https://adr.fda.gov.tw>，並請聯繫台田藥品股份公司藥物安全聯絡窗口電子郵件：sae@tanabe.com.tw。