

Revestive®之上市後藥品風險管理計畫書

Revestive Risk Management Plan

Version: 5.0
Issued Date: Aug 2023

中文名：利腸服 5 毫克注射劑

英文名：Revestive Injection 5mg

成分：teduglutide

劑型：凍晶乾燥注射劑

劑量：5 毫克

適應症：一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態。

廠商名：台灣武田藥品工業股份有限公司

內容

1. 計畫目的
2. 方法
 - 2-1 病人及照護者諮詢指引(Patient and Caregiver Counseling Guide)
 - 2-2 醫療人員風險溝通計畫(Communication Plan)
 - 2-3 醫療人員教育訓練
 - 2-4 本公司之教育訓練
3. 藥品風險管理計畫追蹤報告
 - 3-1 定期報告
 - 3-2 執行計畫之成效評估
4. 附件
 - 附件一、Revestive® (teduglutide)病人及照護者諮詢指引
 - 附件二、Revestive® (teduglutide)致醫療人員函
 - 附件三、Revestive® (teduglutide)醫療專業人員教育訓練簡報及培訓後知識評
量

1、計畫目的

Revestive® (teduglutide)風險管理計畫旨在減低Revestive® (teduglutide)可能加速腫瘤生長及促進結腸息肉生長、腸阻塞、膽及胰臟疾病、體液容積過量及其他口服藥物吸收過量的風險。為使病人及醫療人員知悉此風險，採用病人及照護者諮詢指引 (Patient and Caregiver Counseling Guide) 與醫療人員溝通計畫 (Communication Plan)進行藥品風險管理，以期降低此已識別之風險。

2、方法

為使病人及醫療人員知悉此風險，本公司除載明於藥品仿單之外，採用病人及照護者諮詢指引 (Patient and Caregiver Counseling Guide) 與醫療人員溝通計畫 (Communication Plan)進行藥品風險管理，以期降低此已識別之風險。

2-1. 病人及照護者諮詢指引 (Patient and Caregiver Counseling Guide)

本公司將Revestive® (teduglutide)病人及照護者諮詢指引(如附件一)放置於藥盒內提供予採購Revestive® (teduglutide)的醫療機構，請處方醫師或其他醫療保健專業人員於首次給藥時提供給病人及照護者並執行用藥指導說明，讓病人及照護者了解使用Revestive® (teduglutide)可能發生的不良反應及相關症狀，並特別提醒病人當相關症狀發生時應即時向其處方醫師報告。本公司將注意醫療機構病人及照護者諮詢指引之數量，並適時予以補足。

2-2 醫療人員風險溝通計畫 (Communication Plan)

致醫療人員函 (Dear Healthcare Professional Letters):

為使處方醫師、及相關醫療人員知悉Revestive® (teduglutide)之適當用法，確保最佳療效與安全性，並提高醫師及相關醫療人員對可能加速腫瘤生長及促進結腸息肉生長、腸阻塞、膽及胰臟疾病風險之警覺，確保用藥安全，本公司擬定「Revestive® (teduglutide)致醫療人員函」(如附件二)，透過本公司業務、行銷或學術部門人員以直接交付或電子郵件寄送之方式，提供「Revestive® (teduglutide)致醫療人員函」予採購本藥品之醫療院所之處方醫師及相關醫療保健專業人員。

2-3 醫療人員教育訓練

本公司將於採購Revestive® (teduglutide)的醫療機構安排訓練課程，課程內容將採用「Revestive® (teduglutide)醫療專業人員教育訓練簡報及培訓後知識評量」(如附件三)，藉此提供完整用藥安全資訊，並強調本風險管理計畫之目的、計畫工作內容及加強不良反應通報，亦將針對所有不良反應及可能發生重大安全事件之相關處置及通報流程進行訓練。

目標	對象	全年
----	----	----

採購Revestive® (teduglutide)之醫療機構	處方醫師及相關醫療人員	各醫療機構連續三年每年至少一場，首次教育訓練將於該醫療機構開始使用Revestive® (teduglutide)之前完成

2-4 本公司之教育訓練

本公司所有負責Revestive® (teduglutide)之行銷、業務及學術部門人員在執行Revestive® (teduglutide)相關業務前皆須完成本計畫的訓練並留存紀錄。內容包含：

- 2-4-1 短腸症的症狀及診斷標準、疾病病因、致病機轉、治療藥物與策略、Revestive® (teduglutide)的適應症與注意事項
- 2-4-2 藥物不良反應及重大之安全事件的預防與處置
- 2-4-3 本風險管理計畫的實行方法與進度

3、藥品風險管理計畫追蹤報告

3-1 定期報告

本公司會每年呈交風險管理計畫評估報告予中央衛生福利主管機關直到安全監視期滿，Revestive® (teduglutide)的安全監視期由中央衛生福利主管機關核定之，且必要時得予以延長。

3-2 執行計畫之成效評估

定期報告內容將囊括本計畫針對各項實施內容所執行之定期成效評估(評估指標如下)、藥物不良反應通報資料，及定期安全性報告(PSUR/PBRER)。若於執行期間有重大之安全事件或疑慮，亦將即時評估與採取適當之應對措施，並通報衛生福利部食品藥物管理署。

執行計畫	執行內容	評估指標
Revestive® (teduglutide)病人及照護者諮詢指引	「Revestive® (teduglutide)病人及照護者諮詢指引」之發放	發放數量
Revestive® (teduglutide)致醫療人員函	「Revestive® (teduglutide)致醫療人員函」之發放	發放數量

採購Revestive® (teduglutide)之醫療機構	舉辦教育訓練，實施對象為處方醫師及相關醫療人員	- 各醫療機構教育訓練完成次數：連續三年每年至少一場 - 各醫療機構之首次教育訓練，100%於開始使用Revestive® (teduglutide)之前完成 - 訓練課程(附件三)「培訓後知識評量」訓練紀錄回收數量及測驗結果分析(具名)-僅限於處方醫師在首次使用時
本公司相關人員教育訓練	舉辦教育宣導，實施對象為本公司所有負責Revestive® (teduglutide)之行銷、業務及學術部門人員	本公司人員執行Revestive® (teduglutide)相關業務前 100%完成教育宣導
嚴重藥品不良反應通報	與醫療機構建立機制，隨時掌握藥品不良反應發生情形，所有不良反應案件於法定時效內完成通報，並進行評估。	依法定時效完成不良反應通報
死亡或危及生命之嚴重藥品不良反應通報	與醫療機構建立機制，隨時掌握藥品不良反應發生情形，所有不良反應案件於法定時效內完成通報，並進行評估。	依法定時效完成不良反應通報

附件一

病人及照護者諮詢指引

病人及照護者：

醫師或護理師會與您一起檢閱這份《病人及照護者諮詢指引》。關於Revestive® (teduglutide)您若有任何問題，請務必提問。請保留這份指引，以便參考有關Revestive® (teduglutide)的嚴重風險和反應等重要安全性資訊。

專業醫護人員：

每次都應和病人或照護者一起檢閱這份《病人及照護者諮詢指引》，並提供一份副本讓病人帶回家。

什麼是Revestive® (teduglutide)？

Revestive® (teduglutide)是一種處方藥物，用於一歲以上患有短腸症(SBS)且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態。

目前尚不清楚Revestive® (teduglutide)對於 1 歲以下兒童或未曾接受手術的短腸症病人是否安全有效。

與Revestive® (teduglutide)治療相關的最嚴重風險有哪些？

Revestive® (teduglutide)可能使體內已經存在的異常細胞加速生長。

異常細胞可能有變成癌症的風險。Revestive® (teduglutide)不可使用於患有活動性惡性腫瘤，或最近五年內有胃腸道惡性腫瘤病史(包括肝膽系統和胰臟)的病人。如果您或由您照顧的病人，在使用Revestive® (teduglutide)期間發生胃腸道、肝膽、胰臟或其他類型的癌症，醫師應停止Revestive® (teduglutide)治療。

Revestive® (teduglutide)可能造成結腸(大腸)息肉。

息肉是結腸壁的贅生物。

開始Revestive® (teduglutide)之前，醫師將：	開始Revestive® (teduglutide)之後，醫師將：
✓ 對於成人，在開始 Revestive® (teduglutide)之前的 6 個月內，執行結腸鏡檢查，並切除所有息肉。 ✓ 對於兒童和青少年，檢查糞便中的血液。若有不明原因之糞便潛血，則進一步執行結腸鏡檢查。	✓ 在使用 Revestive® (teduglutide)治療滿 1 年後，檢查結腸是否有新的息肉。如果未發現息肉，醫師應視需要定期為您檢查，至少每 5 年一次。 ✓ 切除任何新的息肉。如果在息肉中

	發現癌細胞，您必須停止 Revestive® (teduglutide)治療。
--	--

Revestive® (teduglutide)可能導致食物、液體和氣體無法正常通過腸道。

如果您或由您照顧的病人發生以下任何症狀，可能是腸道阻塞的跡象，需要告訴醫師：

- 難以排便或排氣
- 腹部疼痛或腫脹
- 噁心
- 嘔吐
- 腸道造口的開口處腫脹及阻塞(有造口的病人)

Revestive® (teduglutide)可能造成膽囊或胰臟腫脹(發炎)或阻塞。

在您開始Revestive® (teduglutide)之前 6 個月內，醫師將進行膽囊和胰臟的檢查，在您或由您照護的病人使用Revestive® (teduglutide)期間，也會至少每 6 個月檢查一次。如果您發生以下情況，請立刻告訴醫師：

- 腹部疼痛及觸痛
- 寒顫
- 發燒
- 糞便變化
- 噁心
- 嘔吐
- 尿液顏色變深
- 皮膚或眼白泛黃

Revestive® (teduglutide)可能造成體液容積過量

如果發生體液容積過量或鬱血性心臟衰竭的症狀，例如：突然體重增加、面部或肢體腫脹、喘、呼吸急促或胸悶，應聯繫醫師。

Revestive® (teduglutide)可能造成其他口服藥物吸收過量的風險

Revestive® (teduglutide)可能造成其他口服藥物吸收過量，進而引起副作用及毒性反應，在開始Revestive® (teduglutide)治療之前以及治療期間，您必需向醫師報告任何正在使用的口服用藥，包括：處方藥、非處方藥、維生素和草藥。醫師將為您評估是否須調整併用口服藥物的劑量。

我要怎麼做可以減低Revestive® (teduglutide)的風險？

如果您或由您照顧的病人發生以下情況，請告訴醫師：

- 癌症或有癌症病史
- 腸道(小腸、大腸)或直腸內任何位置的息肉
- 心臟問題
- 高血壓
- 膀胱、胰臟、腎臟問題
- 其他醫療狀況
- 已懷孕或計畫懷孕。目前尚不清楚Revestive® (teduglutide)是否會對未出生的嬰兒造成傷害。如果您在使用Revestive® (teduglutide)期間懷孕，請立刻告訴醫師。
- 目前在哺乳或計畫哺乳。目前尚不清楚Revestive® (teduglutide)是否會進入母乳。請和專業醫護人員討論使用Revestive® (teduglutide)期間，哺育嬰兒的最佳方式。在Revestive® (teduglutide)治療期間不建議哺乳。
- 目前在服用的藥物，包括處方藥物和成藥、維生素和草藥。合併使用Revestive® (teduglutide)和其他特定藥物，可能造成副作用。

哪裡可以取得更多Revestive® (teduglutide)的資訊？

- 請向您的醫師諮詢有關Revestive® (teduglutide)進一步的資訊及其相關副作用的醫療建議。
- 請詳閱中央衛生主管機關核准之Revestive® (teduglutide)中文仿單。

C-ANPROM/TW/REV/0003

附件二

致醫療人員函(Dear Healthcare Professional Letters)

Revestive® (teduglutide)相關的重要風險：

- 加速腫瘤生長及促進結腸息肉生長
- 腸阻塞
- 膽及胰臟疾病
- 體液容積過量
- 其他口服藥物吸收過量

專業醫療人員您好，

本通知函目的是為提醒您Revestive® (teduglutide)注射劑的相關嚴重風險，以及持續監測這些風險之必要性。

衛生福利部食品藥物管理署已裁定，需要建立上市後風險管理計畫，以確保Revestive® (teduglutide)的效益超過其可能風險。

禁忌症：

活動性惡性腫瘤。

最近五年內有胃腸道惡性腫瘤病史，包括肝膽系統和胰臟。

嚴重風險：

加速腫瘤生長及促進結腸息肉生長

• 可能加速腫瘤生長

依據藥理作用和動物試驗的發現，Revestive® (teduglutide)有可能造成增生性變化(hyperplastic changes)，包括腫瘤(neoplasia)。病人在接受Revestive® (teduglutide)治療時，如果出現胃腸道惡性腫瘤(胃腸道、肝膽、胰臟)或其他活動性非胃腸道惡性腫瘤，應停用Revestive® (teduglutide)。對於罹患惡性腫瘤風險較高的病人，應只在效益高於風險時，才可使用Revestive® (teduglutide)。

• 可能的小腸腫瘤

曾在小鼠和大鼠致癌性試驗中觀察到良性腫瘤，因此，臨床上應監測使用Revestive® (teduglutide)的病人是否發生小腸腫瘤。如果發現良性腫瘤應切除，如果發生小腸癌，則應停用Revestive® (teduglutide)治療。

• 大腸直腸息肉

臨床試驗期間曾發現大腸直腸息肉增生。對於成人，在開始Revestive® (teduglutide)治療之前6個月內，應執行完整的結腸鏡檢查並切除息肉；建議在使用Revestive® (teduglutide)治療滿1年後，追蹤結腸鏡檢查(或替代造影)；後續應至少每5年進

行結腸鏡檢查，或視需要更頻繁進行。對於兒童和青少年，在開始Revestive® (teduglutide)治療之前應進行糞便潛血檢查，如果糞便中有不明原因出血，必須進行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查。兒童和青少年接受Revestive® (teduglutide)期間，後續應每年進行糞便潛血檢查。所有兒童和青少年接受1年治療後，建議進行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查；之後在Revestive® (teduglutide)持續治療期間，應每5年進行檢查，若有新發生或不明原因的胃腸道出血，也須進行檢查。

腸阻塞

臨床試驗中曾有腸阻塞的案例報告。發生小腸或造口阻塞的病人，在接受臨床處置期間應暫時停用Revestive® (teduglutide)，阻塞表徵排除後可視臨床需要重新開始。

膽及胰臟疾病

- **膽囊及膽管疾病**

臨床試驗中曾有膽囊炎、膽管炎和膽結石的案例報告。為監測新發生或惡化的既有膽囊/膽管疾病，應在病人開始Revestive® (teduglutide)之前6個月內，進行膽紅素和鹼性磷酸酶(ALP)實驗室檢驗，且在Revestive® (teduglutide)治療期間應至少每6個月追蹤檢驗，視臨床需要可更頻繁進行。

- **胰臟疾病**

臨床試驗中曾有胰臟炎的案例報告。為監測新發生或惡化的既有胰臟疾病，應在病人開始Revestive® (teduglutide)之前6個月內，進行脂酶(lipase)和澱粉酶(amylase)實驗室檢驗，且在Revestive® (teduglutide)治療期間應至少每6個月追蹤檢驗，視臨床需要可更頻繁進行。

體液容積過量

臨床試驗中曾觀察到體液容積過量及鬱血性心臟衰竭，目前認為與Revestive® (teduglutide)增加腸道吸收有關。如果發生體液容積過量，應調整全靜脈營養注射量，並再次評估Revestive® (teduglutide)治療，尤其是心血管疾病病人。如果心臟疾病顯著惡化，須重新評估是否繼續Revestive® (teduglutide)治療的需求。停用Revestive® (teduglutide)治療的病人應監測體液容積狀態和電解質。

其他口服藥物吸收過量的風險

臨床試驗中，曾有併用benzodiazepine類口服藥物而致昏迷的案例，與Revestive® (teduglutide)增加口服藥物吸收進而導致藥物過量有關。對於併用口服藥物的病人，尤其是需要調整劑量，或治療劑量範圍狹窄的口服藥物，應審慎監測並密切觀察病人是否因併用藥物的吸收增加而導致不良反應。可能需要調降併用藥物的劑量，若臨床條件允許，建議監測口服併用藥物的血中濃度。

請詳閱 Revestive® (teduglutide)中文仿單以獲取進一步的用藥資訊。本公司另提

供教育訓練課程，以及「醫療專業人員教育訓練簡報及培訓後知識評量」，建議於首次處方前完成訓練。

適當的病人篩選、諮詢及監測

處方醫師應依據核准仿單，篩選適合接受Revestive® (teduglutide)的病人，與病人或照護者討論Revestive® (teduglutide)的效益和風險，並依據核准的仿單所述監測病人。在開始治療前，應將「病人及照護者諮詢指引」交付予病人或照顧者，並提供用藥指導說明。

Revestive® (teduglutide)適用於一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態。目前尚不清楚Revestive® (teduglutide)對於1歲以下兒童或未曾接受手術的短腸症病人是否安全有效。

不良事件通報

醫護專業人員必須通報與Revestive® (teduglutide)使用相關的所有可能不良反應。請聯繫台灣武田藥物安全聯絡窗口：

電子郵件：AE.Taiwan@takeda.com

或藥物不良反應中心，電話：(02) 2396-0100，傳真：(02) 2358-4100

網址：<http://adr.doh.gov.tw/default.asp>.

C-ANPROM/TW/REV/0004

附件三

Revestive® (teduglutide)醫療專業人員教育訓練簡報及培訓後知識評量**目錄**

主題	投影片
適應症	3
概述：重要不良反應	4
可能加速腫瘤生長	5
促進大腸直腸息肉生長	7
腸阻塞	10
膽囊及膽道疾病	13
胰臟疾病	15
體液過多	18
併用口服藥物的吸收增加	22

適應症

- Revestive® (teduglutide)注射劑核准用於一歲以上患有短腸症且依賴靜脈營養的成人及兒童病人，病人須處於腸道手術適應期後之穩定狀態。
- Teduglutide是一種重組GLP-2 類似物。
- 目前尚不清楚Revestive® (teduglutide)對於 1 歲以下兒童或非因手術導致之短腸症是否安全有效。

概述**重要不良反應**

- Revestive® (teduglutide)安全性風險
 - － 可能加速腫瘤生長
 - － 促進大腸直腸息肉生長
 - － 腸阻塞
 - － 膽囊、膽道及胰臟疾病
 - － 腸道吸收增加，可導致體液容積過量及鬱血性心衰竭
 - － 口服藥物吸收增加，可導致藥物過量及毒性反應

可能加速腫瘤生長

- GLP-2 受體主要分布於胃腸道。¹

- Revestive® (teduglutide)促進腸道上皮細胞生長。
- 無法排除Revestive® (teduglutide)可能促進胃腸道中的既有腫瘤生長。
- 臨床試驗曾有 3 位成人病人使用Revestive® (teduglutide)後通報發生腫瘤：*
 - 2 例為肺癌伴隨長期吸菸史。
 - 1 例為胃腸道轉移性腺癌(原發病灶不明)，該名病人曾接受腹部放射線治療何杰金氏症。
- 臨床試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的兒童病人沒有腫瘤的案例報告。 **

1. Munroe DG et al. Proc Natl Acad Sci. 1999; 96:1569-1573.

*截至 2013 年 1 月 24 日；**截至 2018 年 7 月 24 日

可能加速腫瘤生長

Revestive® (teduglutide)仿單—警語及注意事項

可能加速腫瘤生長

- 依據藥理作用和動物試驗的發現，Revestive® (teduglutide)有可能造成增生性變化(hyperplastic changes)，包括腫瘤(neoplasia)。
- 對於罹患惡性腫瘤風險較高的病人，臨床上只有在效益高於風險時，才可考慮使用 Revestive® (teduglutide)。
- 病人接受 Revestive® (teduglutide)治療時，如果出現活動性胃腸道惡性腫瘤(胃腸道、肝膽、胰臟)或其他活動性非胃腸道惡性腫瘤，應停用Revestive® (teduglutide)。
- 曾在大鼠和小鼠致癌性試驗中觀察到良性腫瘤，因此，臨床上應監測使用 Revestive® (teduglutide)的病人是否發生小腸腫瘤。如果發現良性腫瘤應切除，果發生小腸癌，則應停用Revestive® (teduglutide)。

促進大腸直腸息肉生長

- 基於作用機轉以及非臨床數據，Revestive® (teduglutide)具有促進息肉生長的可能性。
- 在成人臨床試驗中，14 位短腸症病人在開始試驗治療後，診斷發生腸道息肉。
- 短腸症安慰劑對照試驗中有 2 位病人：2 例都是大腸直腸絨毛腺瘤
 - 安慰劑組病人中，1 人(1/59; 2%)在 3 個月後出現發炎性造口息肉

- Revestive® (teduglutide)每日 0.05 mg/kg組病人中，1 人(1/109; 1%)在 5 個月後出現增生性乙狀結腸息肉
- 在延伸試驗中，Revestive® (teduglutide)治療組有 12 人(12/173; 6.9%)發生腸道息肉/腺瘤：*
 - 2 例大腸直腸絨毛腺瘤
 - 2 例增生性息肉
 - 4 例大腸直腸管狀腺瘤
 - 1 例鋸齒狀腺瘤
 - 1 例直腸發炎性息肉
 - 1 例大腸直腸息肉(未進行組織切片)
 - 1 例小型十二指腸息肉
- 在小兒臨床試驗中(最長暴露期為 69 週)，有 1 例盲腸息肉，未進行組織切片，而再次進行結腸鏡檢查後未發現。**

*截至 2013 年 1 月 24 日；**截至 2018 年 7 月 24 日

促進大腸直腸息肉生長

Revestive® (teduglutide)仿單–警語及注意事項

大腸直腸息肉(成人)

- 在開始Revestive® (teduglutide)治療之前 6 個月內，應執行完整結腸鏡檢查並切除息肉。
- 建議在Revestive® (teduglutide)治療滿 1 年時，追蹤結腸鏡檢查(或替代影像檢查)。
- 後續應每 5 年一次進行結腸鏡檢查，或視需要增加檢查次數。如果發現息肉，建議遵循現行的息肉追蹤準則。
- 如果診斷出大腸直腸癌，應停用Revestive® (teduglutide)治療。

促進大腸息肉生長

Revestive® (teduglutide)仿單–警語及注意事項

大腸直腸息肉(兒童及青少年)

- 在開始Revestive® (teduglutide)治療之前應進行糞便潛血檢查，
- 若有不明原因之糞便潛血，必須進行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查。

- 兒童及青少年接受Revestive® (teduglutide)期間，後續應每年進行糞便潛血檢查。
- 所有兒童及青少年接受治療滿1年後，建議進行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查；之後在Revestive® (teduglutide)持續治療期間，應每5年進行檢查，若有新發生或不明原因的胃腸道出血，也須進行檢查。

腸阻塞

- 臨床試驗中，曾有12位成人病人通報發生一次以上的嚴重腸阻塞/狹窄事件*
 - 短腸症安慰劑對照試驗中有6人
 - Revestive® (teduglutide)每日0.05 mg/kg組77位病人中有3人(3.9%)
 - Revestive® (teduglutide)每日0.10 mg/kg組32位病人中有3人(9.4%)**
 - 安慰劑組則無
 - 發病1天至6個月
 - 上述6位病人，有2人於延伸試驗中復發腸阻塞
 - 延伸試驗中，有另外6位病人(皆為Revestive® (teduglutide)每天0.05 mg/kg組)發生腸阻塞
 - 發病6天至19個月
 - 延伸試驗發生腸阻塞/狹窄的全部8位病人中，2人需要內視鏡擴張，1人需要接受手術。

*截至2013年1月24日；**請注意，根據Revestive® (teduglutide)仿單，成人和小兒病人的Revestive® (teduglutide)建議劑量皆為每日0.05 mg/kg。

腸阻塞

- 兒童臨床試驗中，1位小兒病人通報發生嚴重腸阻塞，經評估與teduglutide相關。**
 - 暫時停用Revestive® (teduglutide)後，未接受其他介入治療，阻塞即緩解，且重新開始Revestive® (teduglutide)治療後未曾復發。

**截至2018年7月24日

腸阻塞

Revestive® (teduglutide)仿單—警語及注意事項

腸阻塞

- 臨床試驗及上市後經驗曾有腸阻塞的案例報告。
- 如果病人發生腸道或造口阻塞，在接受臨床處置期間應暫時停用Revestive® (teduglutide)。
- 阻塞表徵緩解後，可視臨床需要重新開始Revestive® (teduglutide)治療。

膽囊及膽道疾病

- 第三期短腸症合併分析試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的 173 位成人病人，有 13 人(7.5%)通報發生膽道/膽囊不良事件，包括膽囊炎及膽結石/膽泥。*
- 其中 5 位成人病人有膽道/膽囊疾病的病史
- 這些事件未導致退出試驗
- 兒科臨床試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的小兒病人沒有teduglutide相關膽道/膽囊不良事件事件的案例報告。**

*截至 2013 年 1 月 24 日；**截至 2018 年 7 月 24 日

膽囊及膽道疾病

Revestive® (teduglutide)仿單-警語及注意事項

膽囊及膽道疾病

- 臨床試驗及上市後經驗曾有膽囊炎、膽管炎和膽結石的案例報告。
- 開始使用Revestive® (teduglutide)之前 6 個月內，病人應接受膽紅素及鹼性磷酸酶(ALP)實驗室檢驗評估。
- 在Revestive® (teduglutide)治療期間，建議後續至少每 6 個月進行實驗室檢驗評估。如果觀察到具臨床意義的數值變化，建議進一步評估，包括：膽囊及/或膽道影像檢查，並重新評估繼續Revestive® (teduglutide)治療的需求。

胰臟疾病

- 第三期短腸症合併分析試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的 173 位成人病人，有 3 人(1.7%)通報發生胰臟炎。*
- 3 位受試者皆有胰臟炎病史
- 這些事件未導致退出試驗

- 兒童臨床試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的病人沒有teduglutide相關胰臟不良事件的案例報告。 **

* 截至 2013 年 1 月 24 日；**截至 2018 年 7 月 24 日

胰臟疾病

Revestive® (teduglutide)仿單–警語及注意事項

胰臟疾病

- 成人臨床試驗中曾有胰臟炎的案例報告。
- 開始使用Revestive® (teduglutide)之前 6 個月內，病人應接受脂酶(lipase)及澱粉酶(amylase)實驗室檢驗評估。
- 在 Revestive® (teduglutide)治療期間，建議後續至少每 6 個月進行實驗室檢驗評估；如果觀察到具臨床意義的數值變化，建議進一步評估，例如胰臟影像檢查，並重新評估繼續Revestive® (teduglutide)治療的需求。

上市後資料：腸阻塞、膽道及胰臟疾病

- 所有上市後資料皆持續定期評估。關於腸阻塞、膽道及胰臟疾病，並未發現新的安全警訊。
- 截至 2018 年 8 月 30 日，全球病人的teduglutide累積暴露量估計為 4,740 病人年。

風險	累計上市後案例數 *
腸阻塞	314
膽囊及膽道疾病	122
胰臟疾病	431

*上市後資料為主動通報的結果，病人群體人數不明，因此未必能夠可靠估計不良事件發生率，或確立不良事件與藥物暴露之間的因果關係。

資料來源：主動通報案例、規定通報案例、TED-R13-002 登錄案例

體液容積過量

- 第三期短腸症合併分析試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的 173 位成人

病人，有 23 人(13.3%)通報發生體液容積過量。*

- 既有礎心臟疾病的病人使用Revestive® (teduglutide)時，應考量體液容積過量問題。
- 兒童臨床試驗中，接受Revestive® (teduglutide)治療的病人沒有體液容積過量的嚴重不良事件。**每日 0.025 mg/kg劑量組病人中，有 1 人發生與試驗相關的周邊水腫(非嚴重不良事件)。[†]

*截至 2013 年 1 月 24 日；**截至 2018 年 7 月 24 日

[†] 請注意，根據Revestive® (teduglutide)仿單，成人和兒童病人的Revestive® (teduglutide)建議劑量皆為每日 0.05 mg/kg。

體液容積過量

Revestive® (teduglutide)仿單—警語及注意事項

心血管疾病

- 由於腸道吸收增加，應監測心血管疾病(例如：心功能不全和高血壓)病人是否發生體液容積過量，尤其是治療初期。
- 出現體液容積過量的表徵時，應重新評估靜脈營養(PN/IV)的輸液量。
- 如果心血管疾病顯著惡化，應重新評估繼續Revestive® (teduglutide)治療的需求。

成人PN/IV輸液量調整

為降低體液容積過量的風險，建議遵循以下的調整原則。

48 小時排尿量**		PN/IV*調整措施
• 每日<1.0 L或依據穩定排尿量設定的目標值		• PN/IV*增量幅度≥10% (第 2 週)或先前的輸液量
• 每日≥1.0 L，但<基準點(baseline)		• 如果病人脫水或營養不良，應增加 PN/IV* • 如果並未脫水，則維持PN/IV*
• 較基準點增加 0%至<10%		• 維持PN/IV*
• 較基準點增加≥10%		• 依穩定基準點用量，減少PN/IV* ≥10%，最多減少至臨床適當用量

		(上限 30%)
--	--	----------

* PN/IV = 靜脈營養液及/或靜脈輸液

** 基準點排尿量是指在治療開始前病情穩定期間的排尿量

† 所列資料來自STEPS臨床試驗，Revestive® (teduglutide)仿單並未納入此資料(Jeppesen PB 等人，Gastroenterology。2012;143:1473-81

兒童及青少年的PN/IV輸液量調整

為減少體液容積過量或脫水的風險，建議遵循以下的營養支持調整原則：

- 開始治療的 6 週內，每 1-2 週一次回診追蹤
- 每次回診應評估水分狀態，例如：
 - 體重變化趨勢
 - 尿液鈉濃度(目標>20 meq/L)
 - 排尿量(目標每日 25-50 ml/kg)
 - 身體理學檢查，評估體液容積狀態
- 以 10%-30%的級距增加或減少PN/IV輸液量，以免發生體液容積過量或脫水
- 每次臨床回診，應評估生長均勢、腸道吸收及腹瀉嚴重度
- 如果生長趨勢適當，且腹瀉可控制，則考慮減少靜脈營養熱量並增加腸道營養

併用口服藥物的吸收增加

- 依據Revestive® (teduglutide)的藥效學作用，可能增加併用口服藥物的吸收
- 如果併用藥物屬於劑量需逐漸遞增或治療劑量範圍狹窄的口服藥物，應考慮調整劑量。
- 若臨床條件允許，建議監測口服併用藥物的血中濃度。

併用口服藥物的吸收增加

Revestive® (teduglutide)仿單-警語及注意事項

併用口服藥物的吸收增加導致的風險

- 成人臨床試驗中，曾有併用benzodiazepine類口服藥物而致昏迷的案例，與Revestive® (teduglutide)增加口服藥物吸收進而導致藥物過量有關。
- 對於併用口服藥物的病人，尤其是需要調整劑量，或治療劑量範圍狹窄的口服藥物，應審慎監並密切觀察病人是否因併用藥物的吸收增加而導致不良反應。可能需要調降併用藥物的劑量，若臨床條件允許，建議監測口服併用藥物的血中濃度。

評量題目：

可能加速腫瘤生長

- 依據藥理作用和動物試驗的發現，Revestive® (teduglutide)有可能造成增生變化(hyperplastic changes)，包括腫瘤(neoplasia)。對於罹患惡性腫瘤風險較高的病人，臨床上只有在效益高於風險時，才可考慮使用Revestive® (teduglutide)。病人接受Revestive® (teduglutide)治療時，如果出現胃腸道惡性腫瘤(胃腸道、肝膽、胰臟)或其他活動性非胃腸道惡性腫瘤，應停用Revestive® (teduglutide)。

A. 正確

B. 錯誤

評量題目：

腸阻塞

- 臨床試驗中曾有腸阻塞的案例報告。關於阻塞，以下敘述何者正確：
 - A. 病人如果出現疑似腸阻塞的症狀，應永久停用Revestive® (teduglutide)。
 - B. 如果病人發生腸道或造口阻塞，在接受臨床處置期間應暫時停用Revestive® (teduglutide)。阻塞表徵緩解後，可視臨床需要重新開始Revestive® (teduglutide)治療。
 - C. 如果出現造口黏膜增厚(hypertrophy)，應停用Revestive® (teduglutide)。

評量題目：

膽囊、膽道及胰臟疾病

- 臨床試驗中曾有膽道/膽囊疾病(膽囊炎、膽管炎、膽結石)和胰臟疾病(胰臟炎)的案例報告。膽紅素、鹼性磷酸酶、脂酶、澱粉酶的建議評估時程為何？
 - A. 開始Revestive® (teduglutide)治療後6個月內，之後每6個月一次。

- B. 開始Revestive® (teduglutide)治療之前6個月內，後續在Revestive® (teduglutide)治療期間至少每6個月一次，視臨床需要可增加評估頻率。如果膽道或胰臟功能標記出現具有臨床意義的變化，建議進行影像檢查。
- C. 開始Revestive® (teduglutide)治療時(2週內)，之後每年一次。如果膽道或胰臟功能指標出現具有臨床意義的變化，建議進行影像檢查，確認是否發生阻塞。

評量題目：

促進大腸直腸息肉生長

■ 臨床試驗期間曾觀察到成人大腸直腸息肉。成人病人應依照以下何種時程進行結腸鏡檢查：

- A. 在Revestive® (teduglutide)治療滿1年後，後續每5年一次，進行完整的結腸鏡檢查(或替代影像檢查)並切除息肉。
- B. 開始Revestive® (teduglutide)治療之前6個月內，後續每5年一次，進行完整的結腸鏡檢查(或替代影像檢查)並切除息肉。
- C. 開始Revestive® (teduglutide)治療之前6個月內，進行完整的結腸鏡檢查(或替代影像檢查)並切除息肉。建議在治療滿1年後，追蹤結腸鏡檢查(或替代影像檢查)。如果未發現息肉，後續應至少每5年一次進行結腸鏡檢查，或可視臨床需要增加檢查次數。如果發現息肉，建議遵循現行的息肉追蹤準則。

評量題目：

促進大腸直腸息肉生長

■ 兒童及青少年病人應依照以下何種時程進行結腸鏡檢查：

- A. 開始Revestive® (teduglutide)治療之前6個月內，後續每5年一次，進行完整的結腸鏡檢查(或替代影像檢查)並切除息肉。
- B. 在開始治療之前進行糞便潛血檢查。
若有不明原因的糞便潛血，必須進行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查。後續在Revestive® (teduglutide)治療期間，應每年進行糞便潛血檢查。所有兒童及青少年接受治療滿1年後，建議進行結腸鏡檢查/乙狀結腸鏡檢查；之後在Revestive® (teduglutide)持續治療期間，應每5年進行檢查，若有新發生或不明原因的胃腸道出血，也須進行檢查。
- C. 兒童及青少年不必進行結腸鏡檢查。在開始Revestive® (teduglutide)治療之前和後續每年一次，只需要進行糞便潛血檢查。

評量題目：

體液容積過量

- 臨床試驗中曾觀察到體液容積過量及鬱血性心臟衰竭，目前認為與Revestive® (teduglutide)增加腸道吸收有關。對於體液容積過量的病人，建議的處置方式為何？
- A. 應監測病人是否體液容積過量，尤其是治療剛開始期間。
- B. 如果發生體液容積過量，應調整靜脈營養輸液量，並重新評估繼續Revestive® (teduglutide)治療的需求。
- C. 在Revestive® (teduglutide)治療期間如果心臟疾病顯著惡化，應重新評估繼續Revestive® (teduglutide)治療的需求。
- D. 以上皆是。

評量題目：

併用口服藥物的吸收增加

- Revestive® (teduglutide)可能增加併用口服藥物的吸收。臨床試驗中，曾有併用benzodiazepine類口服藥物而致昏迷的案例。以下敘述何者正確？
- A. 病人如果併用需逐漸遞增劑量或治療劑量範圍狹窄的口服藥物，在Revestive® (teduglutide)治療期間可能必須調整劑量。若臨床條件允許，建議監測口服併用藥物的血中濃度。
- B. 開始Revestive® (teduglutide)治療之前，應停用需逐漸遞增劑量或治療劑量範圍狹窄的口服藥物。
- C. 不需要考慮劑量調整，但應謹慎監測使用口服藥物的病人。