

Benlysta 風險管理計畫 (Risk Management Plan)

中文品名: 奔麗生凍晶注射劑

英文品名: Benlysta Powder for Solution for Infusion

成分: Belimumab

劑型: 凍晶注射劑

劑量: 120 毫克、400 毫克小瓶裝

廠商名: 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

內容

A. 計畫目的

B. 方法

I. 病人用藥須知(Medication Guide)

1. 執行

2. 病人用藥須知之內容

II. Benlysta 用藥風險評估表

1. 執行

2. Benlysta 用藥風險評估表

III. 結核病(Tuberculosis)與 B 型、C 型肝炎風險溝通計畫

1. 執行

2. 結核病與病毒性肝炎的相關資訊

IV. 教育宣導計畫(Communication Plan)

1. 緣起

2. 執行

3. 通知信函

V. 藥物安全監視計畫

1. 常規藥物安全監視規範

2. 其他藥物安全監視活動

C. 台灣風險管理計畫狀態報告

附錄一：病人用藥須知

附錄二：Benlysta 用藥風險評估表

附錄三：結核病與病毒性肝炎的相關資訊

附錄四：致中華民國風濕病醫學會函

產品基本資料

中文品名：	奔麗生凍晶注射劑
英文品名：	Benlysta Powder for Solution for Infusion
成分：	Belimumab
劑型：	凍晶注射劑
劑量：	120 毫克、400 毫克小瓶裝
廠商名：	荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

A. 計畫目的：

透過風險管理計畫中所擬訂的行動讓病人及處方醫師瞭解使用Benlysta的相關風險。

B. 方法：

透過發送病人用藥須知及與醫藥人員進行風險教育宣導，讓病人及處方醫師瞭解使用Benlysta的相關風險。

I. 病人用藥須知(Medication Guide)

以病人語言編寫，容易閱讀瞭解。病人用藥須知的內容包含病人警語，可增進病人對使用本產品之可能風險的認知度，從而提高病人向處方醫師通報相關事件的可能性，並及早因應處置。

1. 執行：

台灣葛蘭素史克藥廠(GSK, GlaxoSmithKline)會依據醫師需求，提供病人用藥須知紙本，再經由醫師提供給首次使用本藥品的病人。

2. 病人用藥須知之內容：

Benlysta 是什麼及有何用途、以及發生感染、癌症、過敏反應與憂鬱之可能風險等方面的資訊。

內容請參見附錄一。

II. Benlysta 用藥風險評估表

Benlysta 能抑制 B 細胞刺激因子(BLyS, B lymphocyte stimulator)，減少紅斑性狼瘡病人體內過度活化的 B 淋巴球，減少自體抗體的產生。一如其他的免疫抑制劑，使用此藥品有使病人免疫力降低的可能，進而增加感染的風險。為確實監控國內使用 Benlysta 在治療中可能帶來的風險，以減少國內病人因使用 Benlysta 所造成的相關風險，特制定此評估表，讓醫師用藥前能確實評估潛在的用藥風險。台灣葛蘭素史克藥廠已分送「Benlysta 用藥風險評估表」給使用 Benlysta 藥品的醫療院所及醫師。醫師在處方 Benlysta 前可以逐項評估病人。

Benlysta 用藥風險評估表

「風險評估表」提醒醫師，處方前逐項評估：是否病患符合仿單內核准的適應症、病患的過敏病史、B 或 C 型肝炎及結核病的評估、活動性感染的症狀、活性疫苗的接種、惡性腫瘤的存在。以減少處方 Benlysta 所引起的潛在風險、或治療過程中應注意的風險。

內容請參見附錄二。

III. 結核病(Tuberculosis)與 B 型、C 型肝炎風險溝通計畫

台灣是屬於結核病與病毒性肝炎的高度流行區域，免疫抑制劑的使用有可能造成病人免疫力降低，進而造成帶有結核桿菌者的結核病發作及病毒性肝炎復發。為監控國內使用 Benlysta 可能造成的相關風險，制定此風險溝通計畫，以減少使用 Benlysta 發生結核病或 B 型、C 型肝炎病毒再活化的風險。

1. 執行:

台灣 GSK 會致函給可能會處方 Benlysta 的相關醫學會，如中華民國風濕病醫學會。此信函將會提供 Benlysta 在結核病或病毒性肝炎的相關資訊。

2. 結核病與病毒性肝炎的相關資訊:

參見附錄三。

IV. 教育宣導計畫(Communication Plan)

在新適應症核准時，台灣 GSK 會依據核准的處方資訊向醫師傳達使用 Benlysta 的相關風險。台灣 GSK 會致函給可能會處方 Benlysta 的相關醫學會，如中華民國風濕病醫學會。此信函將會提供 Benlysta 的相關資訊，包括核准的處方資訊、病人用藥須知及如何獲得更多資訊的指示。

此適應症：

- 與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性(如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI \geq 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人。
- 與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人。

說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。

如果醫藥人員對 Benlysta 的處方資訊與病人用藥須知有任何疑問，他們可以和台灣 GSK 的醫藥部門聯繫。

1. 緣起

採用此教育宣導的原因如下：

- (1) 增進醫藥人員對 Benlysta 之適應症、禁忌及相關風險的瞭解
- (2) 確保醫藥人員知道並且能夠很方便地查詢 Benlysta 的處方資訊與病人用藥須知

2. 執行

- (1) 台灣GSK公司會致函(參見附錄四)給相關的醫學會，如中華民國風濕病醫學會。此信函的內容將會包含：
 - (a) 處方資訊
 - (b) 病人用藥須知 (附錄一)
 - (c) Benlysta用藥風險評估表 (附錄二)
 - (d) 結核病與病毒性肝炎的相關資訊 (附錄三)
- (2) 可從台灣GSK的網站(tw.gsk.com)下載處方資訊和病人用藥須知
- (3) 提供專供醫藥人員使用的教育資料。如有需要，醫藥人員可透過客服中心的電話02-2381-8866聯繫台灣GSK的醫藥部門，索取更多的資訊。
- (4) 以上相關教育訓練與宣導之內容與紀錄將由本公司藥品安全管理人員審核與保存，以利後續的成效評估與追蹤。

3. 通知信函

參見附錄四。

V. 藥物安全監視計畫

1. 常規藥物安全監視規範

葛蘭素史克藥廠(GSK)將病人的安全視為第一要務，GSK將依據法規要求進行藥物安全監視活動。此外也針對belimumab發展了一套針對性追蹤問卷(TFUQ)，以確保能夠收集具一致性的詳細資料。除了不良反應通報和警訊檢測之外，也須進行常規藥物安全監視活動：

進行性多灶性白質腦病方面的特定不良反應追蹤問卷：

Belimumab 與進行性多灶性白質腦病(PML)

憂鬱症與自殺方面的特定不良反應追蹤問卷：

Belimumab 與可能的自殺行為/自殺想法(包括可能的自我傷害行為，如故意用藥過量)

5 至 11 歲兒童病人之感染方面的特定不良反應追蹤問卷：

Belimumab 與感染

審慎評估從非臨床研究、臨床試驗、個案審查、警訊檢測與資料探勘活動、PBRER/PSUR、法規查詢或其他來源發現的潛在安全問題。在這些審查中發現的藥物不良反應會納入 belimumab 的核心安全資訊(CSI)，隨後並會反映在各國的仿單中。

2. 其他藥物安全監視活動

表 1 進行中與計畫進行的其他藥物安全監視活動

研究狀態	研究目的摘要	所針對的安全性顧慮
大型安全性研究 HGS1006-C1113 (BEL115467/BASE) 雙盲階段：完成 開放性治療後追蹤 階段：進行中	這項研究已針對全身性紅斑性狼瘡病人評估了至少 1 年期間的所有導因之死亡和特別注意之不良事件的發生率。這些特別注意的不良事件包括嚴重感染(包括非嚴重性與嚴重伺機性感染和 PML)、惡性腫瘤(包括非黑色素瘤皮膚癌)、嚴重輸注和過敏反應、以及嚴重精神病事件，包括情緒障礙、焦慮和自殺。評估死亡和惡性腫瘤的長期治療後追蹤階段(第 2 至 5 年)目前仍在進行中。	特別注意的事件：死亡、特定精神病事件/自殺事件、嚴重輸注與過敏反應、嚴重/伺機性感染、以及惡性腫瘤。

<p>5 年安全性登記研究</p> <p>HGS1006-C1124 (BEL116543/SABLE)</p> <p>進行中</p>	<p>提供一份長期控制安全性登記研究的資料報告，在這項研究中，根據與歐盟人體用藥委員會(CHMP)達成協議的計畫書，所有病人都會接受至少 5 年的追蹤。這項安全性登記研究將會針對全身性紅斑性狼瘡病人評估所有導因之死亡和特別注意之不良事件的發生率。這些特別注意的不良事件包括嚴重感染(包括伺機性感染和 PML)、特定嚴重精神病事件、以及惡性腫瘤(包括非黑色素瘤皮膚癌)。</p>	<p>長期安全性</p>
<p>孕婦登記研究</p> <p>HGS1006-C1101 (BEL114256)</p> <p>進行中</p>	<p>前瞻性世代研究。主要的目的為評估暴露於 Benlysta 之後的懷孕結果與嬰兒結果，以及存活嬰兒 1 歲時的健康狀態。</p>	<p>用於孕婦的安全性</p>
<p>狼瘡性腎炎研究</p> <p>HGS1006-C1121 (BEL114054)</p> <p>雙盲階段： 完成</p> <p>開放階段： 進行中</p>	<p>評估使用 belimumab 加標準療法治療活動性狼瘡性腎炎成年病人的療效與安全性，並和安慰劑相比較。</p>	<p>用於狼瘡性腎炎病人的安全性</p>
<p>老年病人分析研究</p> <p>BEL116559</p> <p>進行中</p>	<p>針對參與特定 belimumab 臨床試驗之老年病人(≥ 65 歲)所進行的整合分析</p>	<p>用於老年的安全性</p>

<p>兒童安全性研究</p> <p>BEL114055/PLUTO-開放性研究</p> <p>進行中</p>	<p>針對兒童 SLE 病人評估 belimumab 的安全性、耐受性、藥物動力學和療效，以及 belimumab 對生活品質的影響。</p>	<p>用於兒童族群的長期安全性、療效與耐受性，包括嚴密監視是否發生感染。</p>
--	---	--

3. 風險最小化措施

- 常規與其他風險最小化措施摘要

表 2 常規與其他風險最小化措施

重要的已確認風險		
安全性顧慮	常規風險最小化措施	其他風險最小化措施
<p>感染</p>	<p>常規風險最小化措施：</p> <p>仿單中的警語及注意事項段落與不良反應段落</p> <p>本藥限由醫師處方使用。</p> <p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 感染方面的針對性追蹤問卷，可用於 5 至 11 歲的病人。 ● 針對進行之研究所可能產生的額外安全性資料進行分析，包括針對兒童族群的進行中開放性研究 (BEL114055) 中的嚴重感染和特別注意的感染。 ● 針對嚴重感染方面的資料進行評估，包括長期安全性登記研究 (BEL116543/SABLE) 中的伺機性感染、結核病和帶狀皰疹。 	<p>其他風險最小化措施：無</p>
<p>精神病事件，包括憂鬱症與自殺</p>	<p>常規風險最小化措施：</p> <p>仿單中的警語及注意事項段落與</p>	<p>其他風險最小化措施：</p> <p>於 2019 年 4 月發送 DHPC (致</p>

	<p>不良反應段落 本藥限由醫師處方使用。</p> <p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 針對進行之研究所可能產生的額外安全性資料進行分析。 ● 憂鬱症與自殺方面的特定不良反應追蹤問卷： Belimumab 與可能的自殺行為/自殺想法(包括可能的自我傷害行為，如故意用藥過量)。 	<p>醫療照護專業人員函)。</p> <p>其他藥物安全監視活動： 在隨機對照試驗與 BEL116543/SABLE (5 年登記研究)中針對自殺進行前瞻性評估。</p>
--	--	---

重要的可能風險		
安全性顧慮	常規風險最小化措施	其他風險最小化措施
<p>進行性多灶性白質腦病</p>	<p>常規風險最小化措施： 仿單中的警語及注意事項段落</p> <p>常規活動包括適當的標示。以下陳述已被納入仿單的警語及注意事項段落：在接受免疫抑制藥物(包括 belimumab)治療的 SLE 病人中，曾有發生進行性多灶性白質腦病(PML)繼而導致神經功能缺損(包括死亡病例)的報告。任何病人只要出現新發生的神經學徵兆及症狀或既有症狀出現惡化的現象，都應考慮可能是發生 PML。應將病人轉介給神經專科醫師或其他適當的專科醫師進行評估，如果確定發生 PML，應考慮停止使用免疫抑制劑(包括 belimumab)治療。</p> <p>本藥限由醫師處方使用。</p>	<p>其他風險最小化措施：無</p>

	<p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PML 方面的針對性追蹤問卷 ● 針對進行中之研究所可能產生的額外安全性資料進行分析 ● 針對伺機性感染方面的資料進行評估，包括長期安全性登記研究 (BEL116543/SABLE) 中的 PML、結核病和帶狀皰疹 	
惡性腫瘤	<p>常規風險最小化措施： 仿單中的警語及注意事項段落 本藥限由醫師處方使用。</p> <p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 針對進行中之研究所可能產生的額外安全性資料進行分析。 ● 針對惡性腫瘤方面的資料進行評估，包括安全性研究 (BEL115467/BASE) 第 2 至 5 年之治療後追蹤階段與長期安全性登記研究 (BEL116543/SABLE) 中的血液學惡性腫瘤與 NMSC。 	其他風險最小化措施：無

缺漏的資訊		
安全性顧慮	常規風險最小化措施	其他風險最小化措施
用於懷孕與授乳病人的資料有限	<p>常規風險最小化措施： 仿單中的非臨床資訊段落及懷孕與授乳段落 本藥限由醫師處方使用。</p>	<p>其他風險最小化措施：無</p> <p>其他藥物安全監視活動：</p>

	<p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 針對進行之研究所可能產生的額外安全性資料進行分析。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 在 belimumab 已上市之特定國家中的進行中 Benlysta 孕婦登記研究
用於老年病人的資料有限	<p>常規風險最小化措施： 仿單中的特殊病人族群段落 本藥限由醫師處方使用。</p> <p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 針對進行之與未來之研究的安全性與療效資料進行評估 	<p>其他風險最小化措施：無</p> <p>其他藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BEL116559 的分析計畫已獲 EMA 核准
用於兒童病人的長期安全性資料有限	<p>常規風險最小化措施： 仿單中的特殊病人族群段落 本藥限由醫師處方使用。</p> <p>除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動：</p> <p>其他藥物安全監視活動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 針對這些研究的安全性資料(特別注意的不良事件，包括感染、其他自體免疫疾病、免疫刺激性、以及惡性腫瘤)與療效資料進行評估，包括 BEL114055 所收錄之受試者首次使用 belimumab 後持續追蹤 10 年的結果。 ● SLE 兒童研究與 FDA 兒童研究計畫(PSP)及 EMA 的 IV 與 SC 兒童研究計畫(PIP)。 	<p>其他風險最小化措施：無</p>
缺乏用於併有嚴重活動性 CNS 狼瘡之 SLE	<p>常規風險最小化措施： 本藥限由醫師處方使用。</p>	<p>其他風險最小化措施：無</p>

病人的資料	除了不良反應通報和警訊檢測之外的常規藥物安全監視活動： 無	其他藥物安全監視活動：無
-------	----------------------------------	--------------

● 其他中樞風險最小化措施

已於 2019 年 4 月發送一份致醫療照護專業人員函(DHPC)，藉以通告發生憂鬱症和自殺的風險。此項活動現在已經完成。

目的

這份 DHPC 的目的為向醫療照護專業人員通告接受 belimumab 加標準療法治療之 SLE 病人發生精神病事件(憂鬱症、自殺想法或行為[包括完成自殺]或自我傷害)之風險方面的最新臨床試驗資料。

其他風險最小化活動的理由

這份 DHPC 咸信可以讓醫療照護專業人員瞭解從 BEL115467 試驗所獲得的關於接受 belimumab 加標準療法治療之 SLE 病人發生精神病事件(憂鬱症、自殺想法或行為[包括完成自殺]或自我傷害)之風險方面的最新資料。

目標對象與計畫發送途徑

已於 2019 年 4 月發送一份 DHPC，藉以向醫療照護專業人員通告接受 belimumab 加標準療法治療之 SLE 病人發生精神病事件(憂鬱症、自殺想法或行為[包括完成自殺]或自我傷害)的風險。

活動有效性與成功標準評估計畫：

GSK 會持續追蹤，以確保 DHPC 全面發送。如果 GSK 沒有因這份 DHPC 而收到明顯數量的要求進一步澄清的詢問，則認為有效。

C. 台灣風險管理計畫狀態報告

I. 執行：

在新適應症狼瘡性腎炎核准1年後，GSK台灣分公司已向行政院衛生福利部食品藥物管理署 (TFDA)提交一份台灣風險管理計畫(RMP)成效評估報告。此報告包含以下幾個部份：

1) 通報計量數據的病人用藥須知追蹤報告

a) 發送給醫院之病人用藥須知的份數及公司網站下載次數

2) 醫藥人員之教育訓練

- a) 記載發送給相關醫學會之病人用藥須知的份數
- b) 索取相關資料的詢問電話：次數與內容
- 3) 定期收集 Benlysta 藥品定期安全性報告(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER)，包括國內不良事件報告，和全球各國使用 Benlysta 可能相關之不良事件報告。並呈送衛生主管機關審查。

II. 台灣 RMP 報告時程表

在新適應症狼瘡性腎炎核准1年後，GSK台灣分公司會向TFDA提交RMP成效評估報告。為能盡量納入更多的資訊，又能有合理的報告準備時間，各次評估所涵蓋之報告時間範圍的截止日期不應早於該次評估之提交日期的60天前。

病人用藥須知

BENLYSTA® (belimumab)

靜脈輸注用冷凍乾燥粉劑

在您開始接受 BENLYSTA 治療之前及每次接受治療之前，請詳閱此病人用藥須知。裡面可能有新的資訊。此病人用藥須知並不能取代您與醫藥人員討論您的疾病或治療方式的作用。如果您對使用 BENLYSTA 治療有任何問題，請和您的醫藥人員討論。

1. BENLYSTA 是什麼及有何用途

BENLYSTA 是一種用於治療在標準治療下疾病仍呈活動性之成人與兒童(5 歲(含)以上)狼瘡(全身性紅斑性狼瘡，SLE)病人的藥物。BENLYSTA 亦可用於治療正在接受標準治療的狼瘡相關腎臟發炎(狼瘡性腎炎)成年病人。

2. 在您接受 BENLYSTA 治療之前

如果您有以下情形，則不可使用 BENLYSTA

- 對 belimumab 過敏

如果您有以下情形，使用 BENLYSTA 時應特別小心

- 目前或長期患有感染症，或經常發生感染。您的醫師會決定您是否可以使用 BENLYSTA。
- 正準備接種疫苗或最近曾接種疫苗(過去 30 天內)。某些類型的疫苗不可在即將使用 BENLYSTA 治療之前或治療期間接種。
- 對其他藥物過敏。
- 曾經罹患癌症。

→ 如果您符合任何這些情形，請告訴您的醫師。

憂鬱症與自殺

曾有在使用 BENLYSTA 治療期間發生憂鬱症、自殺想法或自殺意圖的報告。如果您曾有出現這些症狀的病史，請告訴您的醫師。如果您在任何時間出現新的症狀或既有症狀出現惡化的現象：

→ 請與您的醫師聯絡或直接前往醫院就診。

如果你感到憂鬱或有傷害自己或自殺的想法，你可能會發現，向一位至親或親密好友訴說，並要求他們詳閱這份說明書，或許會有所幫助。您可以要他們告訴您，他們是否擔心您的情緒或行為的變化。

進行性多灶性白質腦病(PML)

進行性多灶性白質腦病(PML)是一種嚴重並會危及生命的腦部疾病。如果您使用會減弱免疫系統的藥物(包括 BENLYSTA)治療，您罹患 PML 的機會可能會較高。

→ 如果您有記憶喪失、思考困難、說話或行走困難、視力喪失或類似的問題，並已持續好幾天，請立即告訴您的醫師。

如果您在使用 BENLYSTA 治療之前已有這些症狀

→ 如果這些症狀出現任何變化，請立即告訴您的醫師。

其他藥物與 BENLYSTA

如果您正在使用會影響您的 B 細胞的藥物(用於治療癌症或發炎疾病)治療，請告訴您的醫師。將這類藥物與 BENLYSTA 併用可能會減弱您的免疫系統的效能。這可能會升高您發生嚴重感染的風險。

如果您正在使用任何其他藥物、最近曾使用任何其他藥物、或剛開始使用任何新的藥物，請告訴您的醫師。這也包括不需處方即可取得的藥物。

懷孕與餵哺母乳

如果您已經懷孕，通常不建議使用 BENLYSTA

- 如果您已經懷孕、認為您可能已經懷孕、或正準備懷孕，請告訴您的醫師。您的醫師會決定您是否可以使用 BENLYSTA。
- 如果您的醫師建議您避免懷孕，則在您使用 BENLYSTA 治療期間，以及使用最後一劑藥物後至少 4 個月內，請採取可靠的避孕措施。
- 如果您在使用 BENLYSTA 治療期間懷孕，請告訴您的醫師。

如果您正在餵哺母乳

如果您正在餵哺母乳，請告訴您的醫師。BENLYSTA 可能會移行進入乳汁。您的醫師會和您討論您是否應在餵哺母乳期間停止使用 BENLYSTA 治療，還是應停止餵哺母乳。

駕駛與操作機械

目前並不確知 BENLYSTA 對您的駕駛能力或機械操作能力的影響。

3. BENLYSTA 如何使用

靜脈輸注

護理師或醫師會透過點滴注射的方式以 1 小時的時間將 BENLYSTA 注入您的靜脈(靜脈輸注)。

您的醫師會根據您的體重決定 BENLYSTA 的正確劑量。通常的劑量是每公斤體重 10 毫克。

通常都是在治療的第一天為您投予 BENLYSTA，然後於 14 天與 28 天後再次給藥。在此之後，通常都是每 4 週投予一次 BENLYSTA。

輸注之前要先投予的藥物

在為您投予 BENLYSTA 之前，您的醫師可能會決定先為您投予有助於減輕輸注反應的藥物。這些藥物可能包

括一種稱為抗組織胺劑的藥物和一種預防發燒的藥物。您會接受嚴密的檢查，如果您發生任何不良反應，也都會獲得適當的處置。

如果您使用了超過您應該使用的 BENLYSTA

如果發生這種情形，請立即聯繫您的醫師或護理師，他們會監測您是否出現任何副作用的徵兆或症狀，並視需要治療這些症狀。如果可能，請將包裝盒或本說明書拿給她們看。

如果您忘記使用 BENLYSTA

如果您錯過一劑藥物，應盡快注射下一劑藥物。在此之後，您可以恢復於平常的日子投予您的藥物，或是從注射錯過的劑量當天算起，重新開始新的每週療程。

停止使用 BENLYSTA 治療

您的醫師會決定您是否必須停止投予 BENLYSTA。

4. 可能的嚴重副作用

BENLYSTA 可能會引發嚴重的副作用，包括：

a. 感染

BENLYSTA 是一種會影響免疫系統的藥物。BENLYSTA 可能會降低免疫系統的抗感染能力。曾有少數病人在使用 BENLYSTA 治療期間發生嚴重的感染症。也曾有少數病人因發生這些感染症而死亡。

如果您患有感染症，則不可開始使用 BENLYSTA 治療，除非您的醫藥人員告訴您沒有關係。

在開始接受 BENLYSTA 治療之前，如果您有以下情形，請告訴您的醫藥人員：

- 您覺得您已罹患感染症或出現感染的症狀，例如：
 - 發燒、冒汗或發冷
 - 肌肉疼痛
 - 咳嗽
 - 呼吸短促
 - 痰中帶血
 - 皮膚發熱、發紅或疼痛，或身體疼痛
 - 腹瀉或腹痛
 - 排尿時有灼熱感，或排尿頻率較平常增加
- 因患有感染症而正在接受治療
- 患有各種感染症或患有會不斷反覆發作的感染症
- 患有人類免疫不全病毒(HIV)感染症
- 患有或曾經患有 B 型肝炎
- 患有或曾經患有 C 型肝炎
- 患有或曾經患有結核病

在開始接受 BENLYSTA 治療之後，如果您出現任何感染症狀，請立即告知您的醫藥人員。

b. 癌症

BENLYSTA 可能會降低免疫系統的活性。會影響免疫系統的藥物可能會升高發生某些癌症的風險。如果您曾患有任何類型的癌症，請告知您的醫藥人員。

c. 過敏反應

(須加強注意，若有相關症狀，請立即告知醫師)

接受 BENLYSTA 治療有可能會發生嚴重或危及性命的過敏反應之潛在風險，以及晚發性過敏反應或過敏反應於初步治療後再出現之可能性。

在接受 BENLYSTA 治療當天或第二天可能會發生過敏反應，有時可能會相當嚴重。這些過敏反應通常都是發生於第一次或第二次治療期間。BENLYSTA 應由醫藥人員於可處理嚴重過敏反應的處所為您投藥。在您接受 BENLYSTA 輸注期間及輸注之後，您的醫藥人員應監看您是否出現任何發生嚴重過敏反應的徵兆。

因為有病患在藥物輸注後數小時發生急性過敏反應症狀，亦曾有病患在經過初步治療後明顯的臨床過敏反應又再度出現。因此，請您在接受 BENLYSTA 後留在可進行嚴密臨床監視的場所一段時間（數小時），尤其至少在頭兩次輸注之後。

如果您在使用 BENLYSTA 治療期間或治療之後出現下列任何症狀，請立即告知您的醫藥人員或尋求緊急醫療協助：

- 臉部、口腔、喉嚨、嘴唇或舌頭腫脹
- 呼吸困難
- 凸起並會發癢的皮疹(蕁麻疹)
- 頭暈
- 胃痙攣或嘔吐

d. 憂鬱症

狼瘡病人要比未罹患狼瘡的人容易發生憂鬱症與自殺行為。曾有一些接受 BENLYSTA 治療的病人通報發生憂鬱症，也曾有出現自殺想法及自殺行動的報告。目前並不確知這種現象是否和使用 BENLYSTA 治療有關，或是其它原因所致。如果您目前正因憂鬱症而接受治療、新發生憂鬱症或既有的憂鬱症出現惡化的現象、新發生焦慮症或既有的焦慮症出現惡化的現象、有自殺或死亡的想法、或是行為或情緒出現其它不尋常的變化，請告知您的醫藥人員。

5. 進一步的資訊

BENLYSTA 含有哪些成分

活性成分為 belimumab。

靜脈輸注用小瓶

每支 5 毫升小瓶含有 120 毫克 belimumab。

每支 20 毫升小瓶含有 400 毫克 belimumab。

調配之後，每毫升溶液含有 80 毫克 belimumab。

非活性成分：檸檬酸、聚山梨醇酯 80、檸檬酸鈉、蔗糖

附錄二：Benlysta 用藥風險評估表

Benlysta 用藥風險評估表

一、病人基本資料		
病人姓名：	出生年月日： 年 月 日	年齡：
性別： “男” “女”	看診醫院代碼及科別：	病歷號：
身份證號：		BMI： (Kg/m ²)
身高與體重：	身高： 公分； 體重： 公斤：	
疾病之診斷/ICD-9代碼	病名： ICD-9 代碼：	
二、病人評估表		
評估類別	評估項目	結果
1. 衛生署核准適應症	病人是否符合衛生署核准適應症	“是” “否”
	本項目結果若為否，宜審慎評估病人用藥風險，並應遵循適應症外使用原則，確實告知病人。	
2. 過敏病史	病人是否有過敏或藥物輸注反應病史？	“是” “否”
	本藥品可能在接受輸注期間或輸注之後，發生過敏或輸注反應。若有過敏病史的病人，請謹慎評估其風險，輸注時，必須在立即可以取得相關資源及有專業人員處理這些反應的環境給予 Benlysta。詳細訊息請見仿單。	
3. 結核病及 B、C 型肝炎篩檢	是否已依結核病及 B、C 型肝炎風險監控計畫進行篩檢及用藥後追蹤管控之準備	“是” “否”
	本項目結果若為否，則請依結核及 B、C 型肝炎風險監控計畫進行篩檢。	
4. 活動性感染	病人是否有活動性感染症如，結核病、B 型肝炎、C 型肝炎、敗血症、伺機性感染或其他嚴重感染	“是” “否”
	正處於感染中（包括慢性或局部感染）的病人為本藥品之禁忌。詳見仿單禁忌與感染章節	
5. 活疫苗(live vaccine)接種	病人是否正要接種活疫苗或剛接種活疫苗	“是” “否”
	本藥品具免疫抑制作用，不建議與活疫苗接種同時施予。	
6. 惡性腫瘤	病人是否有惡性腫瘤病史	“是” “否”
	本藥品具免疫抑制作用，惡性腫瘤病人不建議使用。本藥品與惡性腫瘤之相關性詳見仿單不良反應章節。	
7. 憂鬱症	病人是否目前正因憂鬱症而接受治療、新發生憂鬱症或既有的憂鬱症出現惡化的現象、新發生焦慮症或既有的焦慮症出現惡化的現象、有自殺或死亡的想法、或是行為或情緒出現其它不尋常的變化。	“是” “否”
	狼瘡病人要比未罹患狼瘡的人容易發生憂鬱症與自殺行為。曾有一些接受 BENLYSTA 治療的病人通報發生憂鬱症，也曾有出現自殺想法及自殺行動的報告。目前並不確知這種現象是否和使用 BENLYSTA 治療有關，或是其它原因所致。	
8.		
三、病人目前所服用之藥物(例如 B/C 型肝炎治療藥品、結核病治療藥物、或其他免疫抑制劑...)		
四、醫師評估		
主治醫師簽章：		

本評估表並非用以取代仿單，詳細安全性資料請參閱仿單。

關於Benlysta在結核病與病毒性肝炎的相關資訊：

結核病

紅斑性狼瘡(SLE)病人是感染的高危險群(包括結核病)。但是目前並沒有證據顯示，B細胞的治療藥品會增加結核感染的風險。在 Benlysta 的臨床試驗中，收納的受試者並沒有排除曾經有結核病史的病人。目前在 Benlysta 臨床試驗中，共有提報有 3 個結核病例以及 2 例潛伏結核感染的個案，這些個案都是發生在長期的延伸性試驗中，而且都在結核病盛行的國家（包括台灣、菲律賓）。與文獻中紅斑性狼瘡病人結核病的發生率 (0.15-2.45/100 subject years, Erdozain et al, 2006)相比，使用 Benlysta 藥物發生結核的比例(0.055/100 subjects years, 95% CI: 0.0114, 0.1609)並沒有顯著偏高的現象。文獻內對於潛伏結核病的紅斑性狼瘡病人是否預防性投藥，臨床效益的看法並不一致的。

B型、C型病毒性肝炎

目前文獻內並沒有顯示紅斑性狼瘡的病人，有 B 型或 C 型病毒性肝炎感染增加的風險 (Abu-Shakra M, 1997; Berkun Y, 2009; Zhao J, 2010) 。但是臨床上，單株抗體 rituximab 的使用經驗，確實與 B 型肝炎復發的風險有相關，特別是在腫瘤的病人；免疫風濕疾病的病人也發現 B 型肝炎復發的風險有增高(Lovic S, 2009)。並且，HBcAb(+)/HBsAg(-)的病人，在使用 rituximab，也有潛在 B 型肝炎復發的高風險，使用 Benlysta 之前的肝炎篩檢應包括 HBsAg、Anti-HBc 以及 Anti-HCV。

在 Benlysta 的臨床試驗中，B 型或 C 型肝炎的病人是排除的，但是針對 B 型肝炎，僅僅排除 HBsAg(+) 的受試者，HBcAb(+)/HBsAg(-)的病人仍可納入試驗的。儘管如此，臨床試驗中僅有一例 B 型肝炎感染的提報個案，並且沒有 C 型肝炎提報的個案。

有鑑於台灣是結核病與病毒性肝炎高盛行率的地區，本公司將配合衛生署的要求，加強結核病與 B 型、C 型病毒性肝炎的安全監控與提報。其措施如下：

- 加強相關風險的宣導、並提醒臨床醫師注意與提報。
- 仿單內加註相關的安全注意事項
- 在全球進行的安全性試驗，將加入結核病、病毒性肝炎的監控。

結核病與病毒性肝炎評估相關資訊：

病人在 Benlysta 治療前，建議接受完整感染風險評估，高風險族群應該謹慎評估臨床使用的利弊，病在治療的過程中，注意是否有結核病活動或病毒性肝炎復發的現象，以便及早處理。

結核病：

所有病人在接受 Benlysta 治療前，醫師需依據病人的病史與臨床的狀況進行利與弊的評估，並依臨床判斷決定病人是否適合接受 Benlysta 的治療。雖然目前並無證據顯示 Benlysta 會提高結核病的風險，醫師需要考慮每位病人的情況，並依據衛生署與疾管局的規範，決定結核病人最適切的治療方針。活動性結核病(含肺外結核)病人，不建議立即使用 Benlysta，需通報法定傳染病並接受完整抗結核病藥物治療，與結核病專家密切合作，確保結核病治療之正確性及有效性。若為潛

伏結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療時間須持續達9個月。

- (1) 每位病患必須接受結核病風險評估 (Tuberculosis risk assessment 或簡稱 TB risk assessment)，包括過去曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀 (signs and symptoms of TB infection)、結核病人接觸史、目前正在使用免疫調節藥品 (current immunomodulator drugs)、理學檢查、結核菌素皮內測試 (Tuberculin Skin Test; TST)、胸部 X 光檢查 (Chest X Ray, CXR) 等以排除活動性結核病 (含肺外結核) 或潛伏結核感染 (Latent TB infection; LTBI) 的可能性。
- (2) 為了提高潛伏結核感染暨肺外結核感染篩選成效，宜加作 Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)。
- (3) 活動性結核病 (含肺外結核) 病人，不可使用 Benlysta，需通報法定傳染病並接受完整抗結核病藥物治療，與結核病專家密切合作，確保治療之正確性及有效性。
- (4) 根據行政院衛生署疾病管制局於 2008 年 6 月出版之結核病診治指引第三版，第十章潛伏結核感染之治療“結論”段，潛伏結核感染治療對象為：愛滋病毒感染者和接受 anti-lymphokines 及其他免疫抑制治療者，TST 反應 ≥ 5 mm，且無臨床結核病證據；此外，在第八章、兒童結核病診治指引亦提及，在 HIV 感染、惡性疾病、器官移植與其他免疫功能不全病患（包括類固醇治療劑量相當於 15 mg/day prednisolone 以上超過一個月）者，將 TST 反應 ≥ 5 mm 視為陽性反應。
- (5) 結核病人常以肺外結核為發病徵狀，臨床表現多樣化，有賴臨床醫師提高警覺，以臨床症狀和理學檢查小心追蹤，即使是懷疑肺外結核，仍應完整評估肺內結核及完成相關流程。只要有任何結核病的懷疑，即須及時安排適當檢查，並以組織病理暨培養來診斷肺外結核。
- (6) 如臨床懷疑有活動性疾病，但檢體耐酸性塗片為陰性，可做結核菌核酸增幅檢驗 (nucleic acid amplification test, NAA test)，執行聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 可提早診斷或排除活動性疾病。
- (7) 對胸部 X 光疑似纖維化肺結核病灶者，如未曾接受過完整抗結核治療，建議仍應採集痰液進行結核菌檢查，以排除活動性結核病的可能性，並由結核病專家綜合判斷後續治療方式。
- (8) 病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方 Benlysta 藥品。依 TST、IGRAs 結果及胸腔 X 光檢查結果，原則上，若 TST ≥ 5 mm 且 IGRAs 陽性，胸腔 X 光沒有結核病灶且身體檢查無肺外結核之疑慮，病人應接受潛伏結核感染治療；其他情況，醫師及病患選擇潛伏結核感染治療與否，將原因明確記載於病歷。
- (9) 僅依靠 TST 與 IGRAs 檢驗結果為陰性或結果不明 (indeterminate 或 borderline)，並無法完全排除活動性結核病或 LTBI，仍需考量臨床症狀及胸腔 X 光檢查結果。由於 TST 與 IGRAs 對活動性結核病的診斷率都不高，因此只要臨床懷疑活動性結核病即須進行組織病理及微生物學檢查，以排除活動性結核病。

潛伏結核感染 (Latent TB infection, LTBI) 治療：

- (1) 考量在臺灣 TB 對異菸鹼醯肼 (Isoniazid, INH) 之抗藥性比率及為避免產生更多立復黴素

(Rifampin)抗藥性後，潛伏結核感染之治療建議為 INH 9 個月。

- (2) 原則上，潛伏結核感染病人需接受 9 個月 INH 治療，再開始使用 Benlysta 藥品（若病人病況嚴重，經考量臨床需求及病患狀況，可在一至兩個月的 INH 治療後，開始使用 Benlysta 藥品，但仍須完成 INH 9 個月療程）。
- (3) 醫師為病人治療潛伏結核感染時，請以 ICD 碼 795.5 作為主診斷，不要以 010-018 等結核病診斷碼來醫療，以避免受罰及年度統計漏通報的困擾。
- (4) 潛伏結核感染治療可降低結核病發病之風險，但仍不能保證接受 Benlysta 藥品或其他免疫抑制治療者日後不會再感染而發病，故治療期間都須密切追蹤。

療程中密切評估結核病的風險（TB reactivation）：

- (1) 每個月密切觀察結核病臨床症狀及徵候，並進行理學檢查。
- (2) 每 6 個月進行一次胸部 X 光檢查。
- (3) 針對 TST<5mm 或 IGRA 陰性，醫師評估後，沒接受潛伏結核感染治療者，每年針對陰性的結果進行再次篩檢，例如：治療前 TST 陰性，或 IGRA 陰性，則在一年後分別進行 TST 或 IGRA 篩檢，以確定該病患在接受 Benlysta 藥品治療期間，未因為發生新的潛伏結核感染而有機會迅速發展成活動性結核病。
- (4) 有任何結核病的懷疑時，及時安排適當的檢查，並會診結核病專家。
- (5) Benlysta 治療期間，發現活動性結核病患者，病人除需接受抗結核病藥物治療外，必須依法通報不良事件及法定傳染病，以避免受罰。
- (6) 每年統計活動性結核病、接受潛伏結核感染治療案例數及發生率、後續治療結果，以評估風險監控計畫之效益，並回報衛生主管機關。
- (7) 行政院衛生署疾病管制局之結核病診治指引若有更新版本，應再評估風險監控計畫是否須進行調整。

病毒性肝炎：

鑑於 B 型肝炎及 C 型肝炎在我國之高盛行率暨使用免疫抑制劑的族群，為病毒性肝炎復發的高危險群，病人在使用這類藥品前，宜多方評估肝炎復發的風險。

- (1) 曾有 B 型或 C 型肝炎病史，或目前患有 B 型或 C 型肝炎者（包括無症狀帶原者與活動 B 型肝炎 C 型肝炎），目前未有臨床證據佐證，因此不建議使用 Benlysta。
- (2) 雖然所有 B 型肝炎或 C 型肝炎感染及帶原者已被排除，但 Benlysta 治療期間，仍建議密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查、必要時作肝生化與實驗室檢驗（例如 AST、ALT、total bilirubin）；視病情需要執行腹部（肝臟）超音波檢查及 α -fetoprotein 之定量，prothrombin time）。若發現有肝炎惡化之跡象，乃至進行性病灶（肝硬化或肝癌）之可能，即應停止使用本品，並會診肝炎專家評估治療。相關案例，應通報衛生主管機關藥物不良反應中心或葛蘭素史克藥廠。

附錄四：致中華民國風濕病醫學會函

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司函

地址：台北市忠孝西路一段66號23樓

聯絡人：

電子信箱：@gsk.com

電話：02-2381-8866

傳真：02-2312-0857

受文者：如「正本」與「副本」

發文日期：

發文字號：

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：如主旨

主旨：檢附Benlysta之仿單、「病人用藥須知」及相關資訊，請查照轉發貴會會員。

說明：

一、Benlysta之許可證已於中華民國□□□□年□□月□□日核發。其核准適應症為

- 與標準治療併用，適用於在標準治療下仍存有高疾病活性(如：同時符合 anti-dsDNA 陽性、低補體、SELENA SLEDAI ≥ 8)的自體免疫抗體陽性的全身性紅斑性狼瘡 5 歲以上病人。
- 與標準治療併用，適用於患有活動性狼瘡腎炎的成年病人。

說明項：目前尚未有臨床試驗顯示本藥品對嚴重中樞神經系統狼瘡之療效安全性。

二、若貴會會員對Benlysta的不良事件概況有任何問題，請來電02-2381-8866向台灣GSK公司醫藥資訊部門洽詢相關資訊。

三、貴會會員亦可由台灣GSK公司的入口網站下載病人用藥須知。

四、檢附Benlysta之仿單、「病人用藥須知」、「Benlysta用藥風險評估表」、「結核病與病毒性肝炎的相關資訊」，請查照轉發貴會會員。

正本：中華民國風濕病醫學會

副本：行政院衛生署食品藥物管理局

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

□□□

總經理