

含 satralizumab 成分 藥品風險管理計畫書

Version: 2.0

Issued Date: 25/Jul/2024

中文名：櫻普立[®]皮下注射劑 120 毫克

英文名：ENSPRYNG[®] 120 mg for SC Injection

成分：Satralizumab

藥理分類：Interleukin inhibitors (L04AC)

劑型：皮下注射劑

含量：120 mg

廠商名：台灣中外製藥股份有限公司

內容

壹、計畫目的

貳、方法

一、病人用藥須知 (Medication guide)

二、醫療人員風險溝通計畫 (Communication plan)

參、風險管理計畫定期報告

一、定期報告繳交時程

二、執行成效評估報告

肆、風險管理計畫書之修訂

產品基本資料

中文品名：櫻普立 [®] 皮下注射劑 120 毫克
英文品名：ENSPRYNG [®] 120 mg for SC Injection
成分：Satralizumab
藥理分類：Interleukin inhibitors (L04AC)
適應症：適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之 12 歲以上病人。
劑型：皮下注射劑
含量：120 mg
廠商名：台灣中外製藥股份有限公司

壹、計畫目的

使用 satralizumab 可能導致病人免疫力降低，進而可能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 satralizumab 在治療中帶來的風險，減少國內病人使用 satralizumab 時發生結核病或 B 型/C 型肝炎再活化之風險，本公司(台灣中外製藥)制定此「satralizumab 上市後風險管理計畫」(以下簡稱本計畫)。

本計畫係為 satralizumab 之特殊風險(結核病與病毒性肝炎)而研擬制定，目的在於管控病人用藥時避免此特殊風險之發生，或降低其風險發生率，非用於取代臨床指引或治療準則。

貳、方法

一、病人用藥須知 (Medication guide)

1. 執行對象：使用含 satralizumab 成分藥品之病人。
2. 執行方法：
 - I. 本風險管理計畫配合衛生福利部之風險管理計畫政策，擬定含 satralizumab 成分藥品之「病人用藥須知」(附件一)，同時與醫療機構合作，以下列方式(於不同醫療機構或藥局可採不同執行方式，且不限一種執行方法)，將此「病人用藥須知」交付予病人，並提醒醫療人員給藥時進行用藥指導。
 - (1) 由醫療機構之醫療人員直接交付病人。
放置於醫療機構之定點，由醫療機構或藥局之醫療人員，提醒病人索取。
 - II. 本公司將注意醫療機構病人用藥須知之數量，並適時予以補足。
 - III. 若產品資訊有重大變更，本公司將依實際狀況更新病人用藥須知內容。

二、醫療人員風險溝通計畫 (Communication plan)

1. 執行對象：處方或調劑含 satralizumab 成分藥品之醫師、藥師、相關醫療人員和本公司相關人員。
2. 執行方法：
 - I. 執行對象為處方含 satralizumab 成分藥品之醫師時：
 - (1) 本公司將配合衛生福利部的風險管理計畫政策，每年針對相關新進醫師及首度處方本藥之醫師進行教育訓練宣導，並鼓勵其他已接受過相關教育訓練醫師持續共同參與。本公司將規劃與本成分藥品適應症對應之各專科醫學會(例如：台灣神經學學會或其他相關學會等)或其他藥商合作，每年至少 1 次舉辦教育訓練，內容包括：
 - a. 含 satralizumab 成分藥品治療的各種風險效益、用法用量、禁

忌症、警語、注意事項、藥物動力學及交互作用，尤其是罹患 B 型/C 型肝炎與結核病方面的風險…等。

- b. 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（結核病及 B 型/C 型肝炎）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、結核病篩檢、病毒性肝炎篩檢、不良反應通報方式及本藥品之相關研究文獻。
- (3) 本計畫提供醫療人員風險溝通手冊以供醫療人員進行用藥評估及使用病人追蹤之參考，並視需要提供醫療人員風險溝通手冊（附件二）。
- (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. 執行對象為調劑含 satralizumab 成分藥品之藥師或其他相關醫療人員時：

- (1) 本公司每年至少舉辦 2 次教育訓練，並於醫療院所開始處方含 satralizumab 成分藥品前安排用藥說明課程，提供完整的用藥安全資訊，內容包括：強調本藥品為醫師處方用藥及本藥品之藥理作用、用法用量、禁忌症、警語、注意事項、藥物動力學的交互作用以及不良反應等。
- (2) 宣導本風險管理計畫內容及加強不良反應通報，並針對不良反應及目標風險（如：結核病及 B 型/C 型肝炎）之相關處置及通報流程進行訓練。

III. 執行對象為藥商內部人員時：

- (1) 本公司所有人員（包含執行 satralizumab 相關業務、產品經理、通報窗口等）在執行該藥品相關業務之前，皆須完成訓練，內容包括：
 - a. 泛視神經脊髓炎(NMOSD)的症狀及診斷標準、疾病病因、致病機轉等。
 - b. 上述疾病可能造成的負擔，包括疾病本身與治療過程對心理、社會適應、生活品質、治療的花費和負擔及職業生涯各方面的影響。
 - c. 上述疾病的治療藥物與治療策略。

- d. Satralizumab 的定位與各種治療藥物的介紹與比較。
- e. Satralizumab 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、警語及注意事項、藥物不良反應及重大安全事件的預防與處置。
- f. **本風險管理計畫的執行方法與進度**，包括計畫工作內容、計畫對象、病人用藥須知及教育宣導活動。
- g. 藥品優良安全監視規範及嚴重藥物不良反應通報辦法：本公司將依現行法規追蹤並通報接受 satralizumab 治療發生不良反應之個案。對於可能發生的重大安全事件，如：**結核病及病毒性肝炎之處置及通報流程**，應更積極與醫療人員保持聯繫主動通報。
- h. 所有本公司相關人員在接受相關教育訓練後，皆須留下線上或紙本簽名紀錄，以證明此人員已接受本公司相關訓練，且訓練紀錄與內容將由本公司藥物安全監測負責人員審核與保存，並根據所有簽名紀錄建檔與追蹤。主管在派任人員執行該藥品相關業務前，須確認該員工已完成過本計畫的訓練。所有執行該藥品相關業務的人員須定期接受本計畫的持續教育訓練，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

一、定期報告繳交時程

本公司將依照我國衛生福利部之指示，彙整本計畫之執行成效並評估，將報告提交衛生主管機關進行風險效益審查，以有效管控 satralizumab 之臨床效益高於風險。若有重大之安全事件或顧慮，本公司將諮詢相關醫藥專家審慎評估並採取適當之應對措施一併提報衛生福利部修改本計畫。

二、執行成效評估報告

成效評估報告內容至少應包括藥品總銷售數量、使用量、不良反應發生率相關之流行病學資料及藥品定期安全性報告(Periodic Safety Update Report, PSUR)暨 satralizumab 停用者之原因等。

本公司另會將本計畫所收集到的不良事件即時輸入全球藥物監視資料庫，在新藥監視期內，依法提出彙整 satralizumab 定期安全性報告呈送衛生主管機關審查，另列出我國使用量與不良反應發生情形。

Satralizumab 定期安全性報告內容包括：

1. Satralizumab 全球上市狀況
2. 全球使用量(我國使用量特別列出)

3. 個別不良事件描述
4. 相關不良反應之統計
5. 其他國家上市後的監視經驗(包括全球結核及 B/C 型肝炎累積(cumulated)案例統計)
6. 整體安全性評估
7. Satralizumab 停用者之原因

本計畫將針對各項實施內容定期進行成效評估(詳如附表)，由本公司藥物安全監視負責人員負責，執行成效評估將包括評估內容和成效指標。詳細成效評估敘述如下：

I. 教育宣導成效評估

- (1) 本公司的教育宣導成效評估內容分為對本公司內部人員教育及醫藥人員教育。對本公司內部人員教育成效指標為：所有內部人員執行 satralizumab 相關業務前 100%完成教育宣導，任何新進員工亦須完成本計畫教育後，始能執行 satralizumab 相關業務。
- (2) 對於醫藥人員宣導及本公司內部人員訓練的成效指標為完成所有計畫中的教育場次，包括每年 1 次相關醫學會年會或學術研討會及每年 2 場教育課程。對於所有採用 satralizumab 之醫療院所，在開始以 satralizumab 治療病人前，完成相關人員的教育訓練。

II. Satralizumab 風險管理之成效評估，實際落實嚴重藥品不良反應通報

本計畫之成效評估主要目標為「實際落實藥物不良反應通報」，其中嚴重不良反應通報於時限內通報至衛生主管機關或其委託機構，成效目標為建立與醫療機構之合作模式，隨時掌握藥品不良反應發生情形。

針對本計畫之主要控管風險(結核病及病毒性肝炎)，將每年統計使用 satralizumab 期間發生結核病或潛伏結核感染與因肝炎病毒再活化而停止使用 satralizumab 之案例數、通報率及後續治療結果，並就通報個案進行相關性評估。

附表- Satralizumab 上市後風險管理計畫成效評估

項目	評估內容	成效指標
教育宣導 本公司內部人員	教育宣導完成率	所有內部人員執行 satralizumab 相關業務前 100%完成教育宣導
教育宣導 健康照護專業人員	教育宣導完成場次	與台灣神經學學會或其他相關學會或藥商合作

		1 場/年
教育宣導 採用本藥品之醫療院所 人員	醫療院所開始使用前完 成教育宣導	100%依公司規畫完成教 育宣導
嚴重藥品不良反應通報	依法定時效完成不良反 應通報	隨時掌握藥品不良反應 發生情形，所有嚴重藥 品不良反應於法定時效 內完成通報，並評估。
死亡或危及生命之嚴重 藥品不良反應及結核病 及肝炎嚴重藥品不良反 應通報	死亡、危及生命或因使 用本藥品導致結核感染 或潛伏結核感染，B 型 C 型肝炎病毒再活化等 重大事件之通報	隨時掌握藥品不良反應 發生情形，死亡、危及 生命及所有結核病及肝 炎相關不良反應準時通 報率達 100%

肆、風險管理計畫書之修訂

本風險管理計畫書之目的在減少含 satralizumab 成分藥品之結核病與病毒性肝炎風險。本風險管理計畫書乃依現有科學知識訂定，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進行必要修訂，且若法規有修正時，亦隨時依法修訂本風險管理計畫書。

附件一

Version: 2.0

櫻普立®皮下注射劑(Enspryng® for SC Injection)病人用藥須知

請於每次使用本藥品前，詳閱此用藥須知。此用藥須知將告訴您應該注意哪些重要的安全性資訊，但無法取代醫師向您解說病情或治療方式，用藥期間請務必依照醫師安排，定期回診，與醫師詳談使用本藥品之利弊風險。

櫻普立®皮下注射劑(Enspryng® for SC Injection)為處方藥，適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之 12 歲以上病人。

為配合現行藥品管理政策及增進病人用藥安全，我們希望藉由此須知提醒您使用本藥品應配合的注意事項、過去臨床試驗階段中所發現的幾項特定不良反應與投藥方式，以期提升用藥安全。

我應該知道哪些重要資訊？

感染風險

「櫻普立」會降低您的免疫系統對抗感染的能力，也可能引起嗜中性白血球低下。使用「櫻普立」期間，您可能較容易遭受感染，您可能會發生頻繁的輕微感染，或發生嚴重的感染，有時可能致命。您的醫師會在用藥前、中、後等期間留意您是否發生上述感染，也會定期為您檢測嗜中性白血球數值。除非經過醫師的風險效益評估，有任何活動性的感染不可使用「櫻普立」。出現感染症狀時，請立即聯繫醫師，以確保快速評估和適當的治療。

血小板計數降低

「櫻普立」治療期間可能發生血小板計數降低，這可能使出血風險增加。在「櫻普立」治療期間，您的醫師將定期為您檢測血小板數值。若發現有出血傾向(例如：自發性皮下出血(小出血點、紫斑或瘀青)、牙齦出血、鼻血不止等)，請與您的醫師聯繫。

肝功能異常

「櫻普立」治療期間可能發生肝臟酵素(AST 或 ALT)升高，類似藥品在上市後曾有肝臟衰竭的案例報告。在「櫻普立」治療期間，您的醫師將定期為您檢測肝功能。若出現肝損傷之徵兆(例如：倦怠、黃疸、噁心、右上腹痛、發燒等)，請與您的醫師聯繫。

漏打藥物

在「櫻普立」治療期間，若發生漏打「櫻普立」的情形，請立即與您的醫師聯繫。

在開始用藥之前，請告知醫師您目前的身體健康狀況、正在使用的藥物，包括處方藥、非處方藥、維他命、保健食品及中草藥，以及是否有已知的下列情形：

- 目前有感染相關的情況，或本身較容易感染：
 - 出現類似感染的症狀，例如：發燒、出汗、冷顫、肌肉疼痛、咳嗽、呼吸急促、痰中有血絲、皮膚紅腫發熱或身體痠痛、腹瀉或胃痛、小便灼痛或小便次數增加、感覺非常疲勞
 - 目前正接受感染治療
 - 經常感染，或經常反覆感染
 - 身體有傷口未痊癒
 - 患有糖尿病、愛滋病或免疫系統較弱
 - 患有結核病，或與結核病人近距離接觸
 - 患有 B 型肝炎或 C 型肝炎或是曾接受 B 型肝炎或 C 型肝炎治療
- 肝功能不全(目前尚未研究過「櫻普立」用於肝功能不全病人的安全性與療效)
- 腎功能不全(目前尚未研究過「櫻普立」用於中度至重度腎功能不全病人的安全性與療效)
- 近期內曾經，或將要接受疫苗注射。接受「櫻普立」治療的病人在治療期間不可接種活性疫苗或活性減毒疫苗，但可以施打非活性疫苗
- 懷孕或預計懷孕；正在哺餵母乳或計畫哺餵母乳(「櫻普立」治療期間不建議懷孕或哺乳)

使用「櫻普立」期間可能發生的不良反應：

- 注射部位反應。主要皆為輕至中度的反應，且大部份都是在注射後 24 小時之內發生。最常通報的全身性症狀為腹瀉與頭痛；最常通報的局部注射部位反應為潮紅、紅斑、搔癢、皮疹與疼痛。
- 感染(請參考上列感染項目)
- 實驗室檢驗數值改變。在開始用藥前，您的醫師將為您檢驗肝功能與嗜中性白血球及血小板計數，以評估您是否適合使用「櫻普立」。開始用藥後，您的醫師也會定期為您抽血檢查下列實驗室檢驗項目：
 - 肝臟酵素：建議在最初 3 個月治療期間每 4 週監測一次 ALT 與 AST 濃度，在後續一年期間每 3 個月監測一次，之後可視臨床需要調整監測頻率。您的醫師將依據您的檢驗結果提供後續治療方案。
 - 嗜中性白血球及血小板計數：建議在開始治療 4 至 8 週後，監測嗜中性白血球及血小板計數，之後每 3 個月一次持續一年，後續可視臨床需要而調整監測頻率。您的醫師將依據您的檢驗結果提供後續治療方案。
- B 型肝炎與 C 型肝炎再活化：如果您曾患有 B 型肝炎或 C 型肝炎病毒感染，在使用這類免疫調節劑的期間可能導致病毒再活化。因此在開始用藥前醫師將會為您進行篩檢，確認您目前的肝炎情形。如果您不曾感染，可以直接開始用藥。如果您是

無症狀的 B 肝或 C 肝帶原者，在開始治療前，您的醫師將會同肝膽腸胃專科醫師，評估肝炎病毒再活化之風險，並考量是否使用口服抗病毒藥物。在開始用藥後，醫師將每個月監測您的肝臟功能、每三個月檢查一次病毒活動情形，以及每六個月一次進行肝臟超音波。

病毒再活化可能出現以下症狀：

- 非常疲倦
- 寒顫
- 糞便顏色變淺
- 皮膚或眼睛變黃
- 胃部不適
- 發燒
- 食慾不振
- 肌肉疼痛
- 皮膚紅疹
- 嘔吐
- 尿液顏色變深

若有上列症狀發生，應立即回診。

- 結核菌感染：在開始「櫻普立」治療之前，醫師會先根據您的病史、理學檢查、症狀問診以及實驗室檢驗項目等確認您不曾感染結核菌。如果您被診斷為結核菌感染活性期，您將不能接受「櫻普立」治療。請您務必接受醫師轉介至胸腔科專業的醫師接受結核菌感染的完整療程。

如果您屬於潛伏性結核感染，您必須開始接受潛伏結核感染的藥物治療，在此期間如果因為泛視神經脊髓炎(NMOSD)病情急需使用「櫻普立」治療，可以在抗潛伏性結核藥物開始四週後再接受「櫻普立」治療。在開始用藥之後，醫師也會注意您是否出現結核菌感染的症狀，並且每六個月一次進行胸部 X 光檢查。

- 過敏反應：在投藥的時候可能會出現嚴重的過敏反應。有可能出現在第一次給藥時，也有可能是後續幾次給藥的時候。如果出現下列症狀，請立刻通知在場的醫護人員或家屬：

- 呼吸急促或呼吸困難
- 皮膚紅疹
- 嘴唇、舌頭或臉部腫脹
- 胸痛
- 覺得頭昏或暈眩

以上所列非全部可能發生之不良反應，亦非每一個人都會發生不良反應，詳細內容請參閱最新核准之藥品說明書(仿單)，若有任何其他不適，也應盡速就醫。若發生非預期反應時，可向衛生福利部建置之全國藥品不良反應通報中心通報，通報電話：(02)2396-0100，通報傳真：(02)2358-4100，通報網址：<https://adr.fda.gov.tw>。

劑量與給藥方式：

Enspryng[®]皮下注射劑為預先充填好的針筒包裝。在您開始使用 Enspryng[®]之前應先詳閱用藥須知，每次再度領藥時也應詳閱用藥須知，因為可能有您必須知道的新增資訊。第一次注射應於合格健康照護專業人員的指導之下進行。如果您或您的照顧者準備自行施打皮下注射用的 Enspryng[®]，應接受健康照護人員的評估，以確定您能夠正確施打皮下注射用的 Enspryng[®]。為了您的健康，請您盡量維持規律的回診以及接受醫師為您所

做的檢查及檢驗項目。

使用之前，應先將預充針筒自冰箱中取出，去除外盒後，在室溫下靜置 30 分鐘。切勿以任何其他方式為 Enspryng[®]加溫。如果未施打全部的劑量，應向其健康照護人員諮詢。使用後應將針筒棄入一個可防針刺的容器，並避免被兒童取得，且勿重複使用針筒。若病人發生嚴重過敏反應的症狀時，病人/照顧者應立即尋求醫療照護，並向健康照護人員確認是否能繼續使用 Enspryng[®]。

貯存與操作：

- 請置於原包裝盒中冷藏於 2°C 至 8°C 的環境，以避免光線照射。切勿冷凍。切勿振搖。
- 在投藥之前，如果需要，可將未開封的 Enspryng[®]自冰箱中取出再放回冰箱。如果要在室溫下存放，在不超過 30°C 的溫度下，離開冰箱的時間合計不可超過 8 天。

以上之用藥安全資訊提供您參考。有關 Enspryng[®]詳細的療效/安全性資料，請洽詢醫藥專業人員。

附件二

Version: 2.0

櫻普立®皮下注射劑(Enspryng® for SC Injection)醫療人員風險溝通手冊

敬愛的醫師/藥師您好：

櫻普立®皮下注射劑(Enspryng® for SC Injection)屬於 anti-IL-6 受體之單株抗體製劑，其核准之適應症為「適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之 12 歲以上病人。」

為配合現行藥品管理政策，我們希望藉由此封信函提醒您本藥品在臨床使用經驗中所發現的幾項特定不良反應，以及關於用藥的警語與劑量調整方式，以期提升用藥安全。

建議劑量：

- 對於未滿 12 歲或體重小於 40 公斤的病人，Enspryng®的療效與安全性尚未建立。
- Enspryng®不適用於 NMOSD 復發的急性治療。
- Enspryng®皮下注射劑僅供皮下注射使用。
- Enspryng®可單獨使用或與免疫抑制療法(IST)併用，如：口服皮質類固醇、azathioprine 及 mycophenolate mofetil。臨床試驗中尚無 Enspryng®與其他免疫抑制療法合併使用之經驗。
- Enspryng®的建議負荷劑量為於第 0、2 及第 4 週(最初三次給藥)皮下注射 120 毫克，然後投予每 4 週一次 120 毫克的維持劑量。
- 漏打藥物：
若因肝臟酵素升高以外的任何原因而延遲或遺漏施打 Enspryng®，請依照[表 1]之說明投藥。

[表 1] 延遲或遺漏劑量時的建議劑量(因肝臟酵素升高以外的原因)

距離施打上一劑的時間	延遲或遺漏劑量時的建議劑量
在維持治療期間少於 8 週，或漏打一劑負荷劑量	請儘快皮下注射 120 毫克，切勿等到預計施打下一劑的時間。 <u>維持治療期：</u> 施打延遲或遺漏的劑量之後，應重新設定投藥時程，維持每 4 週施打一次。 <u>負荷劑量期：</u> 如果延遲或遺漏施打第 2 劑負荷劑量，應儘快施打，並於 2 週後施打第 3 劑(最後一劑)負荷劑量。 如果延遲或遺漏施打第 3 劑負荷劑量，應儘快施打，並

	於 4 週後施打第一劑維持劑量。
8 週至未滿 12 週	於第 0*與第 2 週皮下注射 120 毫克，之後每 4 週施打 120 毫克。
12 週以上	於第 0*、2 及第 4 週皮下注射 120 毫克，之後每 4 週施打 120 毫克。

*「第 0 週」係指遺漏或延遲劑量後，重新開始治療的第一次投藥時間。

在開始治療前，應詳細評估以下事項：

- 患有活動性感染症的病人，應延後使用 Enspryng[®]，直到感染消退。
- 評估病人的結核病風險：
 - Enspryng[®]不可使用於活動性結核病或未經治療的潛伏結核感染。
 - 所有病人在接受 Enspryng[®]治療前，應先接受完整結核病篩檢評估，包括過去是否曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀、結核病人接觸史、目前正在使用之免疫調節藥品、理學檢查、臨床表現、胸部 X 光檢查、實驗室檢查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。
 - 活動性結核病（含肺外結核）病人，不可使用 Enspryng[®]，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。
 - 病人必須經過完整篩檢確定無潛伏結核感染才可處方 Enspryng[®]。若為 LTBI 個案，須至少先接受四週以上潛伏結核藥物治療後，方能開始 Enspryng[®]之治療。醫院開立 LTBI 處方前，請透過結核病個管師與衛生局聯絡，確認個案是否為結核病人之接觸者，了解個案的抗藥狀況以選擇 LTBI 處方。
- 評估病人的 B 型肝炎與 C 型肝炎感染情形：
 - 處方 Enspryng[®]藥品前，應對每一位病人進行肝功能評估及 HBV/HCV 感染之篩檢。
 - I. 肝功能評估包含：
 - (1) Aspartate aminotransferase (AST)、Alanine aminotransferase (ALT)、Total bilirubin。
 - (2) Prothrombin time。
 - (3) 血清 alpha-fetoprotein (alpha-FP)。
 - (4) 腹部超音波。
 - II. HBV/HCV 感染初步篩檢建議之項目為：
 - (1) HBsAg、Anti-HBs Ab、Anti-HBc Ab-IgG 及 Anti-HCV。
 - (2) HBsAg 陽性(+)，則需進一步檢測 HBeAg、Anti-HBeAb 及 HBV 病毒量 (HBV DNA)。
 - Enspryng[®]不可使用於活動性肝炎。
 - 對於非活動性慢性 B 型肝炎病人(HBsAg 陽性，或 HBsAg 陰性且 HBcAb 陽性者)，應審慎評估使用 Enspryng[®]的風險與效益，並會診肝膽腸胃專科醫師，以

評估 B 型肝炎病毒再活化之風險，並考量口服抗病毒藥物之使用。

➤ C 型肝炎病人若 HCV-RNA 陽性，宜考慮會診肝炎專家以評估抗 C 型肝炎藥物 DAA 之治療。

➤ B 型/C 型肝炎病人未經良好控制之下，不宜使用 Enspryng[®]藥品。

➤ 對於經評估於臨床上必須使用本藥品之 B 型肝炎、C 型肝炎病人：

I. 每位欲使用本藥品之 B 型/C 型肝炎病人均需經審慎評估並密切監視藥品使用風險與管控。血清 ALT/AST 檢測值應在正常值上限 1.5 倍以內，並且被教育正確用藥並了解用藥須知後才能開始使用本藥品。

● 執行全血球計數(CBC)與肝功能檢測，對於原先已有中度以上肝功能不全、嗜中性白血球計數低下或血小板計數低下的病人，不建議開始 Enspryng[®]治療。目前尚未研究過 Enspryng[®]用於肝功能不全病人的安全性與療效，類似藥品在上市後曾有肝臟衰竭的案例報告。

● 提供 Enspryng[®]之醫師用藥評估篩檢表如[表 2]，以供醫師在開立處方前確認病人是否具有重要風險因子。

[表 2] 醫師用藥評估篩選表(Physician's evaluation and prescribing checklist)

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：
國民身份證統一編號：		BMI: (kg/m ²)
身高： 公分	體重： 公斤	
疾病之診斷/ICD-10 代碼	病名： ICD-10 代碼：	
二、病人評估篩選表		
評估類別	評估項目	結果
1. 衛生福利部核准適應症	病人是否符合衛生福利部核准適應症	□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. 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。	
3. 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	□是 □否
	活動性肝炎、結核病或未經治療的潛伏結核感染，以及發生嚴重感染的病人，為本藥品之禁忌。請詳見仿單警語及注意事項章節	
4. 活性疫苗(live vaccine)接種	病人是否正要接種活性疫苗或剛接種活性疫苗	□是 □否
	本藥品具免疫抑制作用，不建議與活性疫苗接種同時施予。	

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)	
四、醫師評估	
主治醫師簽章：	

在給藥期間，應定期評估以下事項：

- 已接受 Enspryng[®]治療的病人，若發生活動性感染(active infection)，應中斷 Enspryng[®]治療，直到感染獲得控制。也應密切監測病人是否有感染的徵兆，並指導病人在出現感染症狀時，立即聯繫醫師，以確保快速評估和適當的治療。
- 結核病再復發 (TB reactivation)
 1. 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 Enspryng[®]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。
 - I. 每個月密切觀察結核病臨床症狀及徵候，並進行理學檢查。
 - II. 每 6 個月進行一次胸部 X 光檢查，原 IGRAs 陰性者，每年進行一次 IGRAs 檢驗。
 - III. 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。
 2. Enspryng[®]治療期間，若發現活動性結核病病人，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。若病人有上呼吸道症狀，請配戴外科口罩以避免傳播。
- 病毒性肝炎
 1. Enspryng[®]治療期間
 - I. 每個月密切觀察肝炎症狀及徵候，並進行理學檢查。
 - II. Enspryng[®]起始治療前，HBV 篩查結果為 HBsAg(+)且經評估後合併處方抗病毒藥物者，建議每 3 個月追蹤 ALT，每 6 個月追蹤一次 HBV DNA。
 - III. Enspryng[®]起始治療前，HBV 篩查結果為 HBsAg(+)但不需合併抗病毒藥物者或 HBsAg(-)但 Anti-HBc(+)者，建議每 3 個月追蹤 ALT，必要時追蹤 HBV DNA。
 - IV. HBsAg(+)或 Anti-HCV(+)者，建議每 6 個月追蹤一次 alpha-FP 及肝臟超音波。
 2. 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 Enspryng[®]，並會診肝炎專家評估治療。
 3. 若病人符合下列任一項條件，則需考慮暫時停止使用 Enspryng[®]，必要時改用其他適當的 NMOSD 治療藥物，並會診肝炎專家評估治療：
 - I. ALT (GPT) \geq 3 倍正常值

- II. 若病人為 B 肝帶原者，當 ALT (GPT) ≥ 2 倍正常值且血清 HBV DNA 量較使用 Enspryng[®]前增加 10 倍（一個 \log_{10} ）以上時，建議停藥並會診肝炎專家治療。
 - III. 若病人為 C 肝帶原者，當 ALT (GPT) ≥ 2 倍正常值且血清 HCV RNA 量較使用 Enspryng[®]前增加 10 倍（一個 \log_{10} ）以上時，建議停藥並會診肝炎專家，密切追蹤。
 - IV. Total bilirubin ≥ 2 mg/dL。
 - V. PT 延長 ≥ 3 秒時。
- 肝功能
 - Enspryng[®]治療期間必須定期監測肝功能。在開始治療的最初三個月，至少須每四週檢測肝功能，之後每三個月一次持續一年，後續可視臨床需要而調整監測頻率。
 - 如果 ALT 或 AST 升高大於 5 倍正常值上限(ULN)，或升高大於 3 倍 ULN 且伴隨總膽紅素升高(大於 2 倍 ULN)或肝損傷的徵兆，則必須永久停用 Enspryng[®]。
 - 如果 ALT 或 AST 升高大於 3 倍 ULN，但未伴有任何肝損傷徵兆，也沒有膽紅素升高現象，仍應中斷 Enspryng[®]治療。如果持續出現 AST 或 ALT 大於 3 倍 ULN，建議停用 Enspryng[®]。
 - 若未伴有任何膽紅素升高超過 ULN 的現象，當 ALT 或 AST 濃度回復到正常範圍且對病人進行過效益風險評估之後，可依照[表 3]的時程重新開始使用 Enspryng[®]治療。

[表 3] 出現肝臟轉胺酶升高現象而中斷治療之後，重新開始治療的建議劑量

距離施打上一劑的時間	重新開始治療的建議劑量
少於 12 週	每 4 週皮下注射 120 毫克。
12 週(含)以上	於第 0*、2 及第 4 週皮下注射 120 毫克，之後每 4 週施打 120 毫克。

* 「第 0 週」係指遺漏或延遲劑量後，重新開始治療的第一次投藥時間。

- 如果重新開始治療，必須嚴密監測肝功能參數，如果後續又觀察到任何 ALT/AST 及/或膽紅素升高超過 ULN 的現象，則應停用 ENSPRYNG，且不建議再次重新開始使用。
 - 建議諮詢肝膽腸胃專科醫師協助診治。
- 嗜中性白血球計數降低
 - 在開始治療 4 至 8 週後，監測嗜中性白血球計數，之後每 3 個月一次持續一年，後續可視臨床需要而調整監測頻率。
 - 若發生絕對嗜中性白血球計數低下(ANC 500-1000/mm³)，應中斷 Enspryng[®]治療，直到 ANC 回升至大於 1000 /mm³；若 ANC 小於 500 /mm³，建議停用 Enspryng[®]。
 - 血小板計數降低
 - 在開始治療 4 至 8 週後，監測血小板計數，之後每 3 個月一次持續一年，後續

可視臨床需要而調整監測頻率。

- ▶ 若發生血小板計數低下(小於 100,000 /mm³)，應中斷 Enspryng[®]治療，直到血小板計數回升至大於 100,000 /mm³；若血小板計數小於 50,000 /mm³，建議停用 Enspryng[®]。

禁忌

- Enspryng[®]禁用於已知對 satralizumab 或任何非活性成分過敏。
- 活動性肝炎。
- 結核病或未經治療的潛伏結核感染。
- 嚴重活動性感染。

警語及注意事項

感染	對患有活動性感染症的病人，應延後使用 Enspryng [®] ，直到感染消退。
接種疫苗	活性疫苗或活性減毒疫苗不可與 Enspryng [®] 同時投予，因為臨床安全性尚未確立。接種活性疫苗與開始使用 Enspryng [®] 治療之間的時間應符合現行疫苗接種指引中關於使用免疫調節劑/免疫抑制劑的規範。
肝臟酵素升高	曾在使用 Enspryng [®] 治療期間觀察到輕度和中度肝臟酵素升高的現象。大部份的升高程度都<5 倍 ULN，並且在繼續使用 Enspryng [®] 治療之後便會消退。 在最初 3 個月治療期間應每 4 週監測一次 ALT 與 AST 濃度，在後續一年期間應每 3 個月監測一次，之後則視臨床需要進行監測。
結核病	在開始 Enspryng [®] 治療之前均應篩檢潛伏性結核菌感染。如有潛伏性結核菌感染，在開始使用 Enspryng [®] 之前，病人應先接受標準的抗結核治療。
病毒再活化	在投以 Enspryng [®] 治療前應先給予病人篩檢 B 型肝炎與 C 型肝炎感染情形。如為慢性 B 型肝炎或慢性 C 型肝炎活性期病人，不應投以 Enspryng [®] 治療。如為經肝炎專家確診屬於無症狀之帶原者，可投以 Enspryng [®] 治療但需納入本藥品之肝炎病人用藥安全性登錄系統審慎評估並定期觀察是否有肝炎病毒活化的情形(包含肝臟功能檢測值及肝炎病毒標記)。

不良反應

注射相關反應	單獨使用 Enspryng [®] 或合併使用 IST 治療之病人所通報的注射相關反應主要皆為輕至中度的反應，且大部份都是在注射後 24 小時之內發生。最常通報的全身性症狀為腹瀉與頭痛。最常通報的局部注射部位反應為潮紅、紅斑、搔癢、皮疹與疼痛。
感染	在 Enspryng [®] 單一療法研究中，使用 Enspryng [®] 治療之病人中的感染發生率為 99.8 例/100 病人年，在接受安慰劑治療的病人中則為 162.6 例

/100 病人年。在使用 Enspryng[®]治療的病人中，嚴重感染的發生率為 5.2 例/100 病人年，在接受安慰劑治療的病人中則為 9.9 例/100 病人年。

在使用 Enspryng[®]合併 IST 治療的病人中，感染的發生率為 132.5 例/100 病人年，在接受安慰劑合併 IST 治療的病人中則為 149.6 例/100 病人年；嚴重感染的發生率為 2.6 例/100 病人年，在接受安慰劑合併 IST 治療的病人中則為 5.0 例/100 病人年。

嗜中性白血球計數降低

在雙盲治療期間，有 31.7%使用 Enspryng[®] (單一療法或合併使用 IST) 治療的病人和 21.6%接受安慰劑(或合併使用 IST)治療的病人出現嗜中性白血球減少的現象。大部份的嗜中性白血球減少現象都是暫時性或間歇性的反應。

在 Enspryng[®]組的病人中，有 9.6%出現嗜中性白血球低於 1000 /mm³ 的現象，在接受安慰劑或安慰劑合併 IST 治療的病人中則有 5.4%，但短時間內並未伴隨發生任何嚴重感染。

血小板計數降低

在雙盲治療期間，有 24%使用 Enspryng[®] (單一療法或合併使用 IST) 治療的病人和 9.5%接受安慰劑或安慰劑合併 IST 治療的病人出現血小板計數降低的現象。這些血小板計數降低現象並未伴隨發生出血事件。

大部份的血小板減少現象都是暫時性的反應，且未低於 75,000 /mm³。並無任何病人的血小板計數下降至≤50,000 /mm³。

肝臟酵素升高

在雙盲治療期間，使用 Enspryng[®] (單一療法或合併使用 IST) 治療的病人分別有 27.9%和 18.3%出現 ALT 或 AST 升高的現象，在接受安慰劑(或合併使用 IST)治療的病人中則分別有 12.2%和 13.5%。大部份的升高程度都低於 3 倍 ULN，持續時間短暫，且不須中斷使用 Enspryng[®] 便會消退。

使用 Enspryng[®] (單一療法或合併使用 IST) 治療的病人分別有 2.9%和 1.9%出現 ALT 或 AST 升高>3 倍 ULN 的現象，但並未伴隨出現總膽紅素升高的現象。有 1 位接受 Enspryng[®] 合併 IST 治療的病人在開始治療 4 週後出現 ALT 升高超過 5 倍 ULN 的現象，但在停用 Enspryng[®] 之後便恢復正常。

血脂異常

在雙盲治療期間，接受 Enspryng[®] (單一療法或合併使用 IST) 治療的病人有 10.6%出現總膽固醇升高超過 7.75 mmol/L 的現象，接受安慰劑(合併使用 IST)治療的病人則有 1.4%；接受 Enspryng[®] 治療的病人有 18.3%出現三酸甘油酯升高超過 3.42 mmol/L 的現象，接受安慰劑治療的病人則有 6.8%。對這些血脂參數升高的現象，並不須中斷給藥。

體重增加

有 3.8%使用 Enspryng[®] (單一療法或合併使用 IST) 治療的病人和 2.7%接受安慰劑(或加 IST)治療的病人出現體重較基礎期增加≥15%的現象。

血纖維蛋白原 (fibrinogen)降低 在臨床試驗的雙盲治療期間，接受 Enspryng[®] 治療的病人有 71.2% 發生血纖維蛋白原降低，接受安慰劑的病人則有 20.3% 發生血纖維蛋白原降低。在上述病人中，未觀察到出血事件。

補體因子 (complement factors)降低 在臨床試驗的雙盲治療期間，補體 C3、C4 和 CH50 降低的發生率在 接受 Enspryng[®] 治療的病人分別為 66.7%、56.9% 和 89.6%，接受安慰劑的病人則為 18.2%、4.1% 和 44.4%。

常見不良反應列表：

不良反應	合併免疫抑制療法(IST)		單一療法	
	病人百分比(%)			
	安慰劑	Enspryng [®]	安慰劑	Enspryng [®]
頭痛	10%	24%	13%	16%
注射相關反應	5%	12%	16%	13%
關節痛	0%	10%	3%	16%
皮疹	5%	0%	3%	14%

貯存與操作：

- 請置於原包裝盒中冷藏於 2°C 至 8°C 的環境，以避免光線照射。切勿冷凍。切勿振搖。
- 在投藥之前，如果需要，可將未開封的 Enspryng[®] 自冰箱中取出再放回冰箱。如果要在室溫下存放，在不超過 30°C 的溫度下，離開冰箱的時間合計不可超過 8 天。

以上之用藥安全資訊提供您參考。有關 Enspryng[®] 詳細的療效/安全性資料，請參考藥品最新仿單。

敬祝 醫安

台灣中外製藥股份有限公司