

致醫療照護專業人員函

2023年12月

主旨：Smyraf® (peficitinib) 施覓福®膜衣錠的重要安全資訊

致親愛的醫療照護專業人員：

Smyraf® (peficitinib) 施覓福®膜衣錠已於中華民國109年05月21日獲得台灣食品藥物管理署(TFDA)核准登記。本藥為Janus 激酶(JAK)抑制劑，Smyraf合併methotrexate或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，適用於治療患有中度至重度活動性類風濕性關節炎，且對至少一種傳統型疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。Smyraf與methotrexate併用，經X光檢查顯示可減緩疾病造成的關節結構性受損。本藥應用於先前接受過至少一種抗風濕藥(包括methotrexate)治療，但顯然仍有疾病相關症狀的病人。由於免疫抑制作用增加可能導致感染風險增加，本藥不可與生物製劑，或強效免疫抑制劑如其他JAK抑制劑併用(局部用產品除外)。Smyraf的建議劑量為150mg每天一次。根據病人的情況，劑量可以是100 mg。

新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司希望藉此信函告知您關於Smyraf® (peficitinib)的重要安全資訊。

TFDA規定必須針對Smyraf進行風險管理計畫，以確保此藥物的效益超越其潛在風險。

請務必向病人說明使用Smyraf治療的相關風險，在適當情況下，也應向其照顧者說明。

Smyraf® (peficitinib)的警語與注意事項

血液異常

嗜中性白血球減少及淋巴球減少

臨床試驗曾有嗜中性白血球減少及淋巴球減少的案例通報。嗜中性白血球及淋巴球減少可能導致感染風險增加。因此開始Smyraf治療前應進行血液學檢查。如果發現嗜中性白血球計數低於 $500/\text{mm}^3$ 、淋巴球計數小於 $500/\text{mm}^3$ 的病人不得開始Smyraf治療。開始Smyraf治療後，應定期進行血液學檢查。若發現以下情況應停止治療直到數值回復。

- 嗜中性白血球計數低於 $1000/\text{mm}^3$ 不建議使用本藥。嗜中性白血球計數介於 $500/\text{mm}^3$ 至 $1000/\text{mm}^3$ 的病人，應停止治療直到數值超過 $1000/\text{mm}^3$
- 淋巴球計數小於 $500/\text{mm}^3$ 的病人，應停止治療直到淋巴球計數超過 $500/\text{mm}^3$

血紅素降低

臨床試驗曾有貧血的案例通報。因此開始Smyraf治療前應進行血液學檢查。血紅素水平低於8 g/dL 的病人不可開始使用本藥。開始使用本藥治療後，應定期測量血紅素水平；對於血紅素水平低於8 g/dL的病人，則應停止治療直到血紅素水平回升至正常水平。

嚴重感染

病人接受Smyraf治療可能使感染率升高。治療期間應密切監測新感染或感染惡化的發生。臨床試驗曾有嚴重感染的報告包括敗血症、肺炎、黴菌感染和其他伺機性感染，

因此應指導病人若出現發熱和不適等症狀要立即就醫。若在使用本藥期間出現嚴重感染，應停用本藥並立即採取措施，在感染得到控制之前，不可恢復治療。

結核病

在開始Smyraf治療前，應先接受完整結核病篩檢評估。若為活動性結核病人者應先接受標準結核病藥物治療，暫不得使用Smyraf。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。有結核病史、疑似感染肺結核病人的病人，原則上，在開始使用本藥前，應與具有感染管理(包括結核病)專業知識的合格醫師合作，進行適當的抗結核治療。對於使用類似藥物而結核菌素皮膚試驗結果為陰性的病人，應注意結核病症狀的發展。

- (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、目前正在使用免疫抑制調節藥品(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)患者，不可使用 Smyraf，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) 潛伏結核感染病人需接受 9 個月 isoniazid (INH) 治療，再開始使用 Smyraf。相關治療請參照疾病管制署出版之結核病診治指引最新版。
- (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 Smyraf。在治療期間，所有病人都應監視是否發生活動性 TB 或是 TB 再復發，應每六個月追蹤一次胸部 X 光(CXR)，和每一年追蹤一次 IGRA 或 TST。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。

病毒再活化

帶狀皰疹

臨床試驗曾通報皰疹病毒再活化(帶狀皰疹等)的案例。相較於安慰劑組，病人接受 peficitinib 治療發生帶狀皰疹之風險較高，但其發生率與其他類風濕性關節炎藥物相似。曾有報告指出，患有類風濕性關節炎的病人發生帶狀皰疹的機率較非類風濕性關節炎的病人高，且亞洲人的類風濕性關節炎病人發生帶狀皰疹的機率也較高加索人高。因此應指導病人，若出現帶狀皰疹症狀和徵候則須就醫，如果病患發生帶狀皰疹，應中

斷Smyraf治療，直到症狀解除。

病毒性肝炎再活化

在開始Smyraf治療之前，應依照臨床指引，篩檢病毒性肝炎。有活動B型肝炎及C型肝炎病人不宜使用Smyraf。B型肝炎病毒(HBV)帶原者或有B型肝炎病史(HBs抗原陰性、HBc或HBs抗體陽性)的病人使用抗風濕生物製劑或JAK抑制劑治療，曾有HBV重新活化之報告。在開始使用Smyraf之前，應評估病人先前感染HBV的證據。對於HBV帶原者或有HBV感染史並且接受本藥的病人，接受本藥治療期間應密切監測其HBV感染再活化的徵候和症狀，例如監測肝功能試驗值、肝炎病毒標誌以及HBV-DNA；如果偵測到HBV-DNA，建議諮詢肝臟專科醫師，判定是否有必要中斷治療。

血脂異常

病人接受peficitinib治療相較於安慰劑組，血脂升高的發生率較高，這與其他JAK抑制劑顯示出相似的趨勢。大多數患者可以經由Statin的治療獲得控制。病人在開始使用本藥治療後，應定期監測脂質檢驗值。如果臨床上認為有必要，應考慮給予血脂異常藥物和其他適當措施。須留意可能發生脂質檢驗值異常的現象，例如總膽固醇、LDL膽固醇和HDL膽固醇增加。

惡性腫瘤

雖然與本藥的關係尚未確立，應注意惡性腫瘤的發展。曾有罹患惡性腫瘤如惡性淋巴瘤、實體腫瘤的報告。

在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高惡性腫瘤發生率(不包括非黑色素瘤皮膚癌, NMSC)；相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高淋巴瘤發生率。在過去或現在具有吸煙習慣者中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高肺癌發生率。在該項研究中，過去或現在具有吸煙習慣病人可能會增加該風險發生率。開立本藥品予已知患有惡性腫瘤(不包括已成功治療的NMSC)病人，或是用藥期間發生惡性腫瘤的病人，以及過去或現在具有吸煙習慣病人時，應審慎評估其臨床效益與風險。

胃腸穿孔

曾有不到1%的臨床試驗受試者(0.3%)通報過胃腸穿孔。如果發現任何異常結果，應停用本藥，並以腹部X光，CT等檢查對病人進行充分的追蹤，並採取其他適當措施。

間質性肺炎

曾有不到1%的臨床試驗受試者(0.3%)通報過間質性肺炎。然而臨床研究分析顯示間質性肺炎的發生率在peficitinib組與安慰劑組無顯著差異。由於間質性肺炎在類風濕性關節炎病人中經常被觀察到。在常規病人處置時，應留意發熱和呼吸道症狀如咳嗽和呼吸困難。如果發現任何異常結果，應立即進行如胸部X光檢查，胸部CT檢查和測量血液氣體等檢查，並應停用本藥。

肝功能障礙

病人接受Smyraf治療可能發生肝功能障礙伴隨AST、ALT之升高。在常規病人處置時，如果發現任何異常結果，則應暫時中斷Smyraf直到排除此項診斷為止。Peficitinib沒有

使用於嚴重肝功能不全的病人的研究，因此不建議使用於嚴重肝功能不全的病人。Smyraf應慎用於有中度肝功能不全的病人，例如，以50 mg每天一次的劑量開始用本藥治療。

動靜脈栓塞

在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於 TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高血栓發生率，包括肺栓塞及靜脈栓塞。當病人出現血栓症狀時，例如深部靜脈栓塞(DVT)、肺栓塞或動脈血栓之相關徵兆或症狀，應立即進行評估和治療，並讓出現血栓症狀的病人停用本藥。對可能增加其血栓風險的病人不建議使用本藥品。

心血管事件

在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於 TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高主要心血管事件發生率，主要心血管不良事件定義包括心血管死亡 (cardiovascular death)、非致死性心肌梗塞 (non-fatal myocardial infarction) 及非致死性中風 (non-fatal stroke)。在該項研究中，過去或現在具有吸煙習慣病人可能會增加該風險發生率。因此開立本藥品予已知具有心血管病史病人，或過去或現在具有抽菸習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險，並應告知病人發生心血管事件時之病癥及採取對應的措施。對於曾有心肌梗塞或中風史之病人不建議使用本藥品。

死亡風險

在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於 TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高全因死亡發生率 (rate of all-cause mortality)，包括心血管猝死 (sudden cardiovascular death)。因此開立本藥品予病人前，應審慎評估其臨床效益與風險。

本函並未能完整說明使用Smyraf的相關風險。隨函附上藥品仿單及用藥指引。若有任何疑問，或欲獲取更詳細的資訊，請撥打(02) 2708-1863 聯絡新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司。

通報不良事件

在此提醒醫療照護專業人員若發現任何疑似使用Smyraf有關的不良反應必須主動通報新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司及衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心。

- 請撥打(02) 2708-1863 或透過 tw.ae@menariniapac.com 聯絡新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司。
- 請撥打(02) 2396-0100 或透過 <https://adr.fda.gov.tw> 向衛生福利部建置之全國藥物不良反應通報中心通報副作用。

敬祝 醫安