

附錄 B：致藥師函

藥物重要警語

親愛的藥師：

本信函的目的乃是向您通告XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral solution (tofacitinib citrate)的重要安全資訊，這是一種已獲台灣食品藥物管理署(TFDA)核准的Janus激酶(JAKs)抑制劑，其核准適應症與用法用量依據劑型及劑量而有不同，詳細使用資訊如下：

Xeljanz 5mg Tablets

適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎(RA)且對methotrexate無法產生適當治療反應或無法耐受methotrexate之作用的成人病人。本品可用於單一療法或與methotrexate或其他非生物性的疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性DMARDs合併使用。XELJANZ治療類風濕性關節炎的建議劑量為5毫克每日兩次。

與非生物性的疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)合併使用，適用於治療患有活動性乾癆性關節炎且對methotrexate或其他緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。XELJANZ治療活動性乾癆性關節炎的建議劑量為5毫克每日兩次，XELJANZ XR治療活動性乾癆性關節炎的建議劑量為11毫克每日一次。

適用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis, AS)成人病人。不建議XELJANZ與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，或與強效免疫抑制劑(如azathioprine與cyclosporine)合併使用。XELJANZ治療僵直性脊椎炎的建議劑量為5毫克每日兩次。

適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP)或TNF抑制療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。不建議XELJANZ與治療UC之生物性療法或與強效免疫抑制劑(如azathioprine與cyclosporine)合併使用。針對成人病人的XELJANZ建議劑量為誘導劑量10毫克每日兩次至少8週，而後視病人臨床反應調整維持劑量5或10毫克每日兩次。

適用於治療2歲以上病人的活動性多關節型兒童特發性關節炎(pcJIA)，病人先前需對methotrexate或其他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。XELJANZ治療pcJIA的建議劑量為每日兩次5毫克(體重 ≥ 40公斤)。

Xeljanz 10mg Tablets

適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP)或TNF抑制療法失敗或無

法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。不建議XELJANZ與治療UC之生物性療法或與強效免疫抑制劑(如azathioprine與cyclosporine)合併使用。針對成人病人的XELJANZ建議劑量為誘導劑量10毫克每日兩次至少8週，而後視病人臨床反應調整維持劑量5或10毫克每日兩次。

Xeljanz XR Tablets

適用於治療患有中至重度活動性類風濕性關節炎(RA)且對methotrexate無法產生適當治療反應或無法耐受methotrexate之作用的成人病人。本品可用於單一療法或與methotrexate或其他非生物性的疾病修飾性抗風濕藥物(DMARDs)合併使用。本品不可與生物性DMARDs合併使用。XELJANZ XR治療類風濕性關節炎的建議劑量為11毫克每日一次。

與非生物性的疾病緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)合併使用，適用於治療患有活動性乾癆性關節炎且對methotrexate或其他緩解型抗風濕性藥物(DMARDs)無法產生適當治療反應或無法耐受的成人病人。XELJANZ XR治療活動性乾癆性關節炎的建議劑量為11毫克每日一次。

適用於治療曾對非類固醇抗發炎藥物(NSAID)反應不佳或耐受性不良的活動性僵直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis, AS)成人病人。不建議XELJANZ與生物性的疾病緩解型抗風濕藥物(DMARDs)，或與強效免疫抑制劑(如azathioprine與cyclosporine)合併使用。XELJANZ XR治療僵直性脊椎炎的建議劑量為11毫克每日一次。

適用於治療對類固醇、azathioprine、6-mercaptopurine (6-MP)或TNF抑制療法失敗或無法耐受之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。不建議XELJANZ與治療UC之生物性療法或與強效免疫抑制劑(如azathioprine與cyclosporine)合併使用。針對成人病人的XELJANZ建議劑量為誘導劑量10毫克每日兩次至少8週，而後視病人臨床反應調整維持劑量11毫克每日一次。

Xeljanz Oral Solution 1 mg/mL

適用於治療2歲以上病人的活動性多關節型兒童特發性關節炎(pcJIA)，病人先前需對methotrexate或其他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。XELJANZ口服液建議劑量依照病人體重調整：
10 公斤 ≤ 體重 <20 公斤：每日兩次3.2毫克(3.2毫升口服液)，20公斤 ≤ 體重 <40公斤：每日兩次4毫克(4毫升口服液)，體重 ≥ 40公斤：每日兩次5毫克(5毫升口服液)。

XELJANZ/XELJANZ XR/ Xeljanz Oral Solution用於治療類風濕性關節炎、乾癆性關節炎、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎及活動性多關節型兒童特發性關節炎以外之其他疾病的安全性與療效尚未確立。

TFDA規定必須針對XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution進行風險評估管控計劃(RMP)，以確保此藥物的效益超越其潛在風險。

使用限制

不建議XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution併用生物性DMARDs或強效的免疫抑制劑(如azathioprine、cyclosporine)。

XELJANZ XR (tofacitinib持續性藥效錠劑) 不能與XELJANZ口服液互換或替代。

XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib citrate)的嚴重風險

嚴重感染

- 病人使用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution治療時，發生可能導致住院或死亡之嚴重感染症的風險會升高，包括活動性結核病(TB)、侵入性黴菌感染、細菌、病毒或其它伺機性病原體所引起的感染症。發生這些感染症的病人大部份都曾同時使用免疫抑制劑(如methotrexate)或皮質類固醇。
- 對患有活動性感染症(包括局部感染)的病人，避免使用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution。如果發生嚴重的感染症，應暫時停用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution，直到感染獲得控制。
- 在UC族群中，相較於接受XELJANZ 5毫克每日兩次治療的病人，接受10毫克每日兩次者有較高的嚴重感染風險。此外，接受XELJANZ 10毫克每日兩次治療的病人曾出現伺機性帶狀皰疹感染(包括腦膜腦炎、眼部及皮膚散播性感染)。
- 結核病:
所有病人在接受 XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution 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 XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution。若為潛伏性結核感染者，須先接受潛伏結核藥物治療時間須持續達 9 個月。
 - 每位病人必須接受完整結核病風險評估 (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。根據行政院衛生署疾病管制局於 2022年 3月出版之結核病診治指引第七版，將TST ≥ 5mm視為陽性反應。

- 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 (IGRA)。
- 活動性結核病(含肺外結核) 病人，不可使用 XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution，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。
- 原則上，潛伏結核感染病人需接受 9 個月isoniazid (INH) 治療，再開始使用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution (若病人病況嚴重，經考量臨床需求及病人狀況，可在一至兩個月的 INH治療後，開始使用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution，但仍須完成INH9個月療程)。
- 所有病人，包括開始治療前之潛伏性TB檢驗呈陰性反應的病人，在治療期間都應監視是否發生活動性TB，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。
- 在XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution的臨床研究中曾觀察到病毒再活化的現象。開始XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution治療之前，應依據臨床準則進行病毒性肝炎篩檢。
- 使用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution治療的病人帶狀皰疹風險增加，並且似乎以日本及韓國使用XELJANZ/XELJANZ XR/Xeljanz Oral Solution治療的病人較高。

死亡

- 在一項大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管風險因子之類風濕性關節炎病人的上市後安全性試驗中(RA Safety Study 1)，觀察到相較於TNF blockers治療者，每日使用兩次5毫克或每日使用兩次10毫克XELJANZ每日兩次治療時，具有更高的總死亡率，包括心血管猝死。因此開立本藥品予病人前，應審慎評估其臨床效益及風險。
- 不建議以 XELJANZ 10毫克每日兩次治療類風濕性關節炎、乾癬性關節炎或僵直性脊椎炎。
- 針對潰瘍性結腸炎治療，使用達到維持治療反應所需 XELJANZ 最低有效劑量與最短治療時間。

惡性腫瘤與淋巴增生疾病

- 在使用XELJANZ/XELJANZ XR及和其他Janus激酶抑制劑(用於治療發炎性疾病)治療的病人中，曾有發生惡性腫瘤(包括淋巴瘤和實體瘤)的報告。

- 在RA Safety Study 1中，觀察到相較於TNF blockers治療者，每日使用兩次5毫克或每日使用兩次10毫克XELJANZ具有更高惡性腫瘤發生率(但不包括非黑色素瘤皮膚癌，NMSC)。在該研究中觀察到每100人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ惡性腫瘤發生率為1.13，每日兩次使用10毫克XELJANZ惡性腫瘤發生率為1.13，使用TNF blockers治療者惡性腫瘤發生率為0.77。倘病人過去或現在具有吸煙習慣，可能會增加其發生率。
- 在該研究中，觀察到相較於TNF blockers治療者，每日使用兩次5毫克或每日使用兩次10毫克XELJANZ具有更高淋巴瘤及肺癌發生率，每100人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ淋巴瘤發生率為0.07，每日兩次使用10毫克XELJANZ淋巴瘤發生率為0.11，使用TNF blockers治療者淋巴瘤發生率為0.02；每100人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ肺癌發生率為0.48，每日兩次使用10毫克XELJANZ肺癌發生率為0.59，使用TNF blockers治療者肺癌發生率為0.27。
- 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及風險。因此不建議以10毫克XELJANZ每日兩次治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)。
- 在針對重新接受腎臟移植之病人所進行的第2B期對照性劑量範圍研究中，所有病人都以basiliximab、高劑量皮質類固醇和mycophenolic acid類產品進行誘導治療，在使用XELJANZ治療並同時使用免疫抑制藥物的腎臟移植病人中，曾觀察到Epstein Barr病毒相關性移植後淋巴增生疾病的發生率升高的現象。
- 在臨床試驗和上市後調查觀察到其他類型的惡性腫瘤發生，包括但不限於肺癌、乳癌、黑色素瘤、攝護腺癌和胰臟癌。
- 非黑色素瘤皮膚癌(Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC)：使用XELJANZ治療的病人曾有非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)的報告。對於罹患皮膚癌風險較高的病人，建議定期接受皮膚檢查。在潰瘍性結腸炎族群中，接受XELJANZ 10毫克每日兩次的病人罹患非黑色素瘤皮膚癌的風險較高。

主要心血管不良事件

- 在RA Safety Study 1中，觀察到相較使用TNF blockers治療50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人，每日使用兩次10毫克XELJANZ可能具有更高主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)發生率，主要心血管不良事件定義包括心血管疾病死亡(cardiovascular death)、非致死性心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)及非致死性中風(non-fatal stroke)。在該研究中，觀察到每100人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ MACE發生率為0.91，每日兩次使用10毫克XELJANZ MACE發生率為1.11，使用TNF blockers治療者MACE發生率為0.79；每100病人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ致死或非致死性心肌梗塞(fatal or non-fatal myocardial infarction)發生率為0.36，每日兩次使用10毫克XELJANZ致死

或非致死性心肌梗塞(fatal or non-fatal myocardial infarction)發生率為0.39，使用TNF blockers治療者致死或非致死性心肌梗塞(fatal or non-fatal myocardial infarction)發生率為0.2。倘病人過去或現在具有吸煙習慣，可能會增加其發生率。

- 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煙習慣病人時，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。不建議以10毫克XELJANZ每日兩次治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)。

血栓

- 接受XELJANZ和其他Janus激酶(JAK)抑制劑(用於治療發炎性疾病)的病人曾發生血栓，包括肺栓塞(PE)、深層靜脈血栓(DVT)以及動脈血栓。其中有許多嚴重事件，某些事件甚至導致死亡。
- 在RA Safety Study 1中，觀察到相較使用TNF blockers治療50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子的類風濕性關節炎病人接受XELJANZ 10毫克每日兩次治療時，每日使用兩次5或10毫克XELJANZ可能具有更高血栓發生率。該研究中，觀察到每100人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ DVT發生率為0.22，每日兩次使用10毫克XELJANZ DVT發生率為0.28，使用TNF blockers治療者DVT發生率為0.16；每100人年(patient-years)每日兩次使用5毫克XELJANZ PE發生率為0.18，每日兩次使用10毫克XELJANZ PE發生率為0.49，使用TNF blockers治療者PE發生率為0.05。不建議以XELJANZ 10毫克每日兩次治療類風濕性關節炎、乾癬性關節炎或僵直性脊椎炎。
- 在一項針對潰瘍性結腸炎病人的長期延伸試驗中，五位病人服用XELJANZ 10毫克每日兩次後被通報為肺栓塞案例，其中一位罹患末期癌症的病人死亡。
- 當病人出現血栓症狀時應立即進行評估，並讓出現血栓症狀的病人停用XELJANZ。
- 應避免對血栓風險增加的病人使用XELJANZ。針對潰瘍性結腸炎治療，使用達到維持治療反應所需XELJANZ最低有效劑量與最短治療時間。

胃腸穿孔

- 臨床試驗中曾有胃腸穿孔事件的報告，這些試驗中許多類風濕性關節炎病人都有接受非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)的背景治療。
- 在潰瘍性結腸病人的臨床試驗中，安慰劑組與XELJANZ組發生胃腸穿孔的頻率沒有可辨別之差異，且有許多人有接受類固醇的背景治療。
- 對發生胃腸穿孔之風險可能較高的病人(如有憩室炎病史的病人或服用非類固醇抗發炎藥)，使用XELJANZ時應謹慎。對出現新發生之腹部症狀的病人，應立即進行評估，以便早期發現胃腸穿孔。

過敏

- 過去曾在使用 XELJANZ 的病人中，觀察到血管性水腫和蕁麻疹等可能代表藥物過敏的反應。有些事件為嚴重事件。如果發生嚴重過敏反應，應立即停用 tofacitinib，同時評估反應的可能成因。

實驗室檢驗異常方面的重要資訊

- 應監視淋巴球、嗜中性白血球、血紅素及血脂值，因為在第3期臨床試驗中，使用XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral solution治療曾伴隨出現這些參數異常的現象。

用藥須知

用藥須知的內容包含了可用以幫助說明已知及可能之治療風險的資訊。隨函附有一份用藥須知。在投予首劑藥物時或用藥須知的內容有明顯變更時，必須將XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral solution用藥須知提供給接受XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral solution治療的病人或其照顧者。

通報不良事件

若要通報任何在使用XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral solution時所發生的不良事件，請：

- 撥打02-5575-2000或透過TWN.AEReporting@pfizer.com聯絡輝瑞大藥廠藥物安全部門
- 撥打02-2396-0100或透過<http://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

本函並未能完整說明使用XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Oral solution的相關風險。相關完整之產品安全性資料請參考產品仿單。

如果需要更為詳盡的資訊，請撥打02-5575-2000聯絡輝瑞大藥廠(Pfizer)醫藥資訊部門。

敬祝 醫安

輝瑞大藥廠醫學處副總經理