GSK

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司　書函

機關地址：10018 台北市忠孝西路一段 66 號 23 樓
聯絡人：常玉澤 (02)2381-8866
電子郵件信箱：stanley.8.chang@gsk.com

受文者：社團法人中華民國風濕病醫學會/中華民國免疫學會/台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會

發文日期：中華民國 111 年 8 月 17 日
發文字號：GSK 111042 號

主旨：檢附 Benlysta 之仿單、「患者用藥須知」及「患者用藥風險評估表」等相關資訊，請查照轉發貴會會員。

說明：

一、Benlysta之新適應症許可證已於中華民國110年7月9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。(新增)

二、本藥品僅用來取代或降低目前標準治療藥物使用量，並非優於目前藥物。

三、若貴會會員對Benlysta的不良事件概況有任何問題，請來電02-2312-6836向台灣GSK公司醫藥資訊部門洽詢相關資訊。

四、貴會會員亦可由台灣GSK公司的入口網站下載患者用藥須知。

五、檢附Benlysta之仿單、「患者用藥須知」、「患者用藥風險評估表」、「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：社團法人中華民國風濕病醫學會/中華民國免疫學會/台灣兒童過敏氣喘免疫及風濕病醫學會
副本：衛生福利部食品藥物管理署

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
負責人：思泰康

GlaxoSmithKline Far East B.V. Taiwan Branch
24F, No. 66, Sec 1, Zhong Xiao W. Rd., Taipei 100, Taiwan
Tel: 886-2-23128565　Fax:886-2-23120838

患者用藥須知

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，請詳閱此患者用藥須知。裡面可能會有新的資訊。此患者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)患者的藥物。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)成年患者。

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，請告訴您的醫生。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。曾有少數患者在使用 BENLYSTA 治療期間發生嚴重的感染症。也曾有少數患者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
- 患有多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
狼瘡患者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 治療的患者通報發生憂鬱症，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。

<u>靜脈輸注用小瓶</u>
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：患者用藥風險評估表

Benlysta「醫師用藥評估表」

一、 患者基本資料		
患者姓名：	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/m²）
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、患者評估表		
評估類別	**評估項目**	**結果**
1. 衛生署核准適應症	患者是否符合衛生署核准適應症	☐是 ☐否
	本項目結果若為否，宜審慎評估患者用藥風險，並應遵循適應症外使用原則，確實告知患者。	
2. 過敏病史	患者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。若有過敏病史的患者，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	患者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）的患者為本藥品之禁忌。詳見仿單禁忌與感染章節	
5. 活疫苗(live vaccine)接種	患者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	患者是否有惡性腫瘤病史	☐是 ☐否
	本藥品具免疫抑制作用，惡性腫瘤患者不建議使用。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	患者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
	狼瘡患者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 治療的患者通報發生憂鬱症，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、患者目前所服用之藥物(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。

附錄三: 結核病與病毒性肝炎的相關資訊

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)患者是感染的高危險群(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患者。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）。與文獻中紅斑狼瘡患者結核病的發生率 (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患者是否預防性投藥，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患者，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，特別是在腫瘤的患者；免疫風濕疾病的患者也發現 B 型肝炎復發的風險有增高(Lovric S, 2009)。並且，HBcAb(+)/HBsAg(-)的患者，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 型肝炎的患者是排除的，但是針對 B 型肝炎，僅僅排除 HBsAg(+)的受試者，HBcAb(+)/HBsAg(-)的患者仍可納入試驗的。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:

患者在 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：

所有患者在接受 Benlysta 治療前，醫師需依據患者的病史與臨床的狀況進行利與弊的評估，並依臨床判斷決定患者是否適合接受 Benlysta 的治療。雖然目前並無證據顯示 Benlysta 會提高結核病的風險，醫師需要考慮每位患者的情況，並依據衛生署與疾管局的規範，決定結核病患者最適切的治療方針。活動性結核病(含肺外結核)患者，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)患者，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、兒童結核病診療指引亦提及，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，患者在使用這類藥品前，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。