

含 tofacitinib 成分藥品之中文仿單增修內容

一、於「特殊警語」處(應包括下列敘述)：

(一)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(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)病人的上市後安全性試驗中，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 tofacitinib 成分藥品具有更高總死亡率，包括心血管猝死。因此不建議以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)。

(二)惡性腫瘤：

曾有使用 tofacitinib 成分藥品和其他 Janus 激酶抑制劑 (用於治療發炎性疾病)發生惡性腫瘤(包括淋巴瘤和實體瘤)之案例。觀察到相較使用 TNF blockers 治療 RA 者，每日使用兩次 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品可能具有更高惡性腫瘤發生率(但不包括 NMSC)。相較使用 TNF blockers 治療 RA 者，每日使用兩次 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品具有更高淋巴瘤和肺癌發生率。曾有或現在有抽煙習慣者可能會增加該風險之發生率。在使用 tofacitinib 成分藥品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。

(三)主要心血管不良事件：

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 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品可能具有更高 MACE 之發生率。曾有或現在有抽煙習慣者可能會增加該風險之發生率。曾有心肌梗塞或中風病史者不建議使用本藥品。

(四)血栓：

曾有使用 tofacitinib 成分藥品和其他 Janus 激酶抑制劑 (用於治療發炎性疾病)病人發生血栓，包括肺栓塞、深層靜脈血栓以及動脈血栓之案例。在一項大型、隨機針對 50 歲(含)以上，且具有至少 1 項心血管(CV)風險因

子之類風濕性關節炎(RA)病人的上市後安全性試驗中，觀察到相較於 TNF blockers 治療者，每日使用兩次 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品可能具有更高血栓發生率。應避免對有風險病人使用 tofacitinib 成分藥品。對於使用 tofacitinib 成分藥品後出現血栓症狀的病人，應停藥並立刻進行評估。

二、於「警語/注意事項」處(應包括下列敘述)：

(一)使用於 65 歲以上族群：

考慮到 65 歲以上病人使用本藥品可能會增加嚴重感染(serious infections)、心肌梗塞(myocardial infarction)、及惡性腫瘤(malignancies)之風險，因此本藥品應謹慎使用於 65 歲以上病人，並於無其他適當替代藥品或治療方案時方可考慮使用。

(二)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(CV)風險因子之類風濕性關節炎(RA)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 tofacitinib 成分藥品具有更高全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)，包括心血管猝死。在該研究中觀察到每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 tofacitinib 成分藥品全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)為 0.88；每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)為 1.23；使用 TNF blockers 治療者全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)為 0.69。因此開立本藥品予病人前，應審慎評估其臨床效益及風險。同時不建議以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)治療類風濕性關節炎(RA)、乾癬性關節炎(PsA)或僵直性脊椎炎(AS)。針對潰瘍性結腸炎(UC)治療，應使用達到/維持治療反應所需最低有效劑量與最短治療時間。。

(三)惡性腫瘤與淋巴增生疾病：

在 tofacitinib 成分藥品臨床研究中曾觀察到發生惡性腫瘤之案例，包括淋巴瘤(lymphomas)和實體瘤(solid cancers)。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 tofacitinib 成分藥品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 tofacitinib 成分藥品惡性腫瘤發生率為 1.13；每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品惡性腫瘤發生率為 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抽菸習慣，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 tofacitinib 成分藥品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 tofacitinib 成分藥品淋巴瘤發生率為 0.07，每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品淋巴瘤發生率為 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 tofacitinib 成分藥品肺癌發生率為 0.48，每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品肺癌發生率為 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抽菸習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險。因此不建議以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)。另針對新的腎臟移植病人所進行的第 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，結果在 218 位使用 XELJANZ 治療的病人中一共觀察到 5 個發生 Epstein Barr 病毒相關性移植後淋巴增生疾病的病例(2.3%)，在 111 位使用 cyclosporine 治療的病人中則觀察到 0 個病例。在臨床試驗和上市後調查觀察到惡性腫瘤的發生，包括但不限於肺癌、乳癌、黑色素瘤、攝護腺癌和胰臟癌。

(四)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 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品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(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 tofacitinib 成分藥品 MACE 發生率為 0.91，每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品 MACE 發生率為 1.11，使用 TNF blockers 治療者 MACE 發生率為 0.79；每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 tofacitinib 成分藥品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 tofacitinib 成分藥品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抽菸習慣，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 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)治療類風濕性關節炎(RA)或乾癬性關節炎(PsA)。

(五) 血栓：

曾有使用 tofacitinib 成分藥品和其他 Janus 激酶抑制劑 (用於治療發炎性疾病)病人發生血栓，包括肺栓塞(PE)、深層靜脈血栓(DVT)以及動脈血栓之案例。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 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品可能具有更高血栓發生率。在該研究中，觀察到每 100 人年(patient-years)每日兩次使用 5 毫克 tofacitinib 成分藥品 DVT 發生率為 0.22，每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品 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 tofacitinib 成分藥品 PE 發生率為 0.18，每日兩次使用 10 毫克 tofacitinib 成分藥品 PE 發生率為 0.49，使用 TNF blockers 治療者 PE 發生率為 0.05。不建議不建議以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)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，5 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本藥品。應避免對血栓風險增加的病人使用 tofacitinib 成分藥品。針對潰瘍性結腸炎治療，應使用達到/維持治療反應所需最低有效劑量與最短治療時間。

三、於「臨床試驗經驗」處(應包括下列敘述)：

一項隨機開放式(open-label)試驗(RA Safety Study 1; NCT02092467)中，比較在 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，使用 TNF blockers(N=1451)，與每日使用兩次 5 毫克 tofacitinib 成分藥品(N=1455)，每日使用兩次 10 毫克 tofacitinib 成分藥品(N=1456)治療者之安全性。本次臨床試驗之共同主要療效指標(co-primary endpoints)以 MACE(定義包括 cardiovascular death、non-fatal myocardial infarction 及 non-fatal stroke)及惡性腫瘤為主。對於個別共同主要療效指標，此臨床試驗將使用 tofacitinib 成分藥品與 TNF blockers 之風險比，預先設定以 1.8 作為風險臨界值，並具有獨立委員會依據預定標準對於共同主要療效指標進行判定。本臨床試驗屬事件驅動(event driven)模式，對於病人進行追蹤，直到收集足夠之主要終點結果事件。其他終點(endpoint)包括死亡率(mortality)、嚴重感染(serious infections)及血栓等。整體研究時間中位數為 4 年，病人平均年齡為 61 歲(範圍：50 至 88 歲)。多數病人為女性(78%)及高加索人(77%)，患罹患 RA 時間平均為 10 年，具腫脹和疼痛症狀之中位數時間分別為 11 及 15。心血管風險因子包括過去或現在具有吸煙習慣(48%)、高血壓(66%)、高密度脂蛋白<40mg/dL(12%)、糖尿病(17%)、具有早發性冠狀動脈心臟病家族史(15%)、與 RA 相關關節疾病(37%)，及冠狀動脈心臟病病史(11%)。不劣性試驗(non-inferiority criterion)中，使用 tofacitinib 成分藥品與 TNF blockers 風險比之 95%信賴區間(CI)上限已超過原定 1.8(對於 MACE, 95% CI 上限為 1.94；不包括 NMSC 之惡性腫瘤, 95% CI 上限為 2.09)。

下表為本臨床試驗中個別共同主要療效指標及其他終點研究結果。顯示相較於 TNF blocker 治療者，以每日兩次使用 5 或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品，其死亡、MACE、惡性腫瘤、嚴重感染和血栓風險皆有增加。

表: RA safety study 1 試驗結果

臨床試驗終點	每天兩次以 5 毫克 tofacitinib 成分藥品 N=1455 PY=5490	每天兩次以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品 N=1456 PY=5298	TNF Blocker N=1451 PY=5468
MACE, n [IR] HR (95% CI)*	50 [0.91] 1.16 (0.77, 1.74)	59 [1.11] 1.41 (0.95, 2.10)	43 [0.79]
MI, † n [IR] HR (95% CI)*	20 [0.36] 1.81 (0.87, 3.79)	21 [0.39] 1.97 (0.95, 4.09)	11 [0.20]
Stroke, † n [IR] HR (95% CI)*	18 [0.33] 0.89 (0.47, 1.69)	21 [0.39] 1.08 (0.59, 2.00)	20 [0.36]
Cardiovascular Death, n [IR] HR (95% CI) *	18 [0.32] 1.20 (0.60, 2.37)	25 [0.47] 1.71 (0.90, 3.24)	15 [0.27]
Malignancies Excl. NMSC, n [IR] HR (95% CI)*	62 [1.13] 1.47 (1.00, 2.18)	60 [1.13] 1.48 (1.00, 2.19)	42 [0.77]
Malignancies Excl. NMSC (among current and past smokers)††	41 [1.53]	48 [1.91]	25 [0.99]
HR (95% CI)*	1.55 (0.94, 2.55)	1.94 (1.19, 3.14)	
All Death HR (95% CI)*	49 [0.88] 1.29 (0.84, 1.96)	66 [1.23] 1.79 (1.20, 2.66)	38 [0.69]
Serious Infections HR (95% CI)*	155 [2.95] 1.17 (0.93, 1.47)	184 [3.65] 1.44 (1.15, 1.80)	133 [2.52]
DVT HR (95% CI)*	12 [0.22] 1.33 (0.56, 3.15)	15 [0.28] 1.72 (0.75, 3.92)	9 [0.16]
PE HR (95% CI)*	10 [0.18] 3.32 (0.91, 12.08)	26 [0.49] 8.95 (2.71, 29.56)	3 [0.05]
VTE HR (95% CI)*	18 [0.33] 1.50 (0.72, 3.10)	36 [0.68] 3.10 (1.61, 5.96)	12 [0.22]
ATE HR (95% CI)*	51 [0.93] 1.13	55 [1.04] 1.26	45 [0.83]

	(0.76, 1.69)	(0.85, 1.87)	
TE HR (95% CI)*	67 [1.23] 1.19 (0.84, 1.70)	86 [1.65] 1.60 (1.14, 2.23)	56 [1.03]

備註: 數據監測委員會出自安全性考量，停用每天兩次以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品治療方式，並將使用前述治療方式之病人轉為以每天兩次以 5 毫克 tofacitinib 成分藥品。「每天兩次以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品」欄包括所有隨機分配之病人所發生事件。不建議以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)治療 RA 或 PsA。

N：病人人數；n：事件發生人數；IR：每 100 人年(PY)發生率。

†包括致死和非致死之 MI 及中風事件。

‡包括過去或現在具有吸煙習慣病人之惡性腫瘤(除 NMSC 外)數據及分析。共有 720 名過去或現在具有吸煙習慣病人隨機接受每天兩次以 5 毫克 tofacitinib 成分藥品治療，704 名接受每天兩次以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品治療，679 名接受 TNF blocker 治療。

*Tofacitinib 成分藥品與 TNF blockers HR 之 95% CI (Univariate Cox Proportional Hazard Model)。

NMSC：非黑色素瘤皮膚癌；MACE：主要心血管事件；HR：風險比；DVT：深部靜脈栓塞；PE：肺栓塞；VTE：靜脈栓塞，首次 VTE 定義為合併已判定之 DVT 及 PE；ATE：動脈血栓栓塞；TE：血栓，首次血栓定義為合併已判定為 VTE 與未判定之 ATE。淋巴瘤與肺癌為 RA Safety Study 1 中惡性腫瘤之一個子群體，相較於 TNF blockers 治療者，每日兩次以 5 毫克或 10 毫克 tofacitinib 成分藥品治療者具有更高發生率。

共有 4 例接受每天兩次以 5 毫克 tofacitinib 成分藥品治療後發生淋巴瘤，6 例接受每天兩次以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品治療後發生淋巴瘤及 1 例接受 TNF blocker 治療後發生淋巴瘤之病例(IR 分別為每 100 PY 0.07、0.11 及 0.02)。過去或現在具有吸煙習慣病人中，共有 13 例接受每天兩次以 5 毫克 tofacitinib 成分藥品治療後發生肺癌，15 例接受每天兩次以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品治療後發生肺癌及 7 例接受 TNF blocker 治療後發生肺癌之病例(IR 分別為每 100 PY 0.48、0.59 及 0.27)。因此不建議以 10 毫克 tofacitinib 成分藥品每日兩次(或每日一次以 22 毫克 tofacitinib 成分藥品)治療 RA 或 PsA。