

捷力能 膠囊 0.25 毫克 Gilenya hard capsules 0.25 mg

衛部罕藥輸字第 000059 號

捷力能 膠囊 0.5 毫克 Gilenya hard capsules 0.5 mg

衛署罕藥輸字第 000025 號

適應症

成人與 10 歲及以上兒童病人之復發型多發性硬化症(前一年有一次復發或前兩年有兩次復發者)。

用法用量

開始使用 GILENYA 前的評估

心臟評估

針對原已有特定疾病的病人，取得其心臟評估結果[見警語與注意事項]。

在開始治療之前，確認病人是否正在服用可能降低心跳速率或房室傳導的藥物[見用法用量與藥品交互作用]。

全血細胞計數(CBC)

檢閱最近一次全血細胞計數的結果[見警語與注意事項及藥品交互作用]。

先前使用的藥物

若病人正在服用抗癌藥物、免疫抑制藥物或免疫調節治療，或是過去曾有這些藥物的使用史，在開始以 GILENYA 治療之前，需考慮可能有非預期的附加免疫抑制效力[見警語與注意事項及藥品交互作用]。

疫苗接種

在開始以 GILENYA 治療之前，檢測病人是否有水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體存在；建議抗體為陰性的病人在開始以 GILENYA 治療之前接種水痘帶狀疱疹病毒(VZV)疫苗[見警語與注意事項]。

建議兒童病人儘可能在開始以 GILENYA 治療之前遵照現行疫苗接種指引完成所有疫苗接種。

重要使用說明

欲開始以 GILENYA 治療的病人以及停用超過 14 天後重新開始治療的病人，必須接受第 1 劑監控。兒童病人的劑量增加時也建議進行監測[見用法用量]。

建議劑量

成人建議劑量為每日口服一顆 0.5 毫克 Gilenya 膠囊。Fingolimod 劑量高於 0.5 毫克時，可能會產生更多的不良反應，而沒有額外的效益。

兒童病人(10 歲及以上)的建議劑量依據體重而定：

- 體重 ≤ 40 公斤的兒童病人：每天口服一顆 0.25 毫克膠囊。

- 體重 > 40 公斤的兒童病人：每天口服一顆 0.5 毫克膠囊。

若兒童病人以 0.25 毫克膠囊開始治療而後續達到超過 40 公斤穩定體重，則應改為使用 0.5 毫克膠囊。

Gilenya 可單獨或與食物併服。

服用第一劑之監測

開始服用 Gilenya 時，心跳率會降低[見警語及注意事項及臨床藥理學]。服用第一劑 Gilenya 後，心跳率會在 1 個小時內降低，且最低心跳速率一般約在第一天的 6 小時內發生，但有些病人觀察到服用第一劑藥品後 24 小時心跳速率降至最低。

Gilenya 的第一劑，應在具有適當處理心搏過緩症狀的資源設備之場所給與病人。為能評估病人使用第一劑 fingolimod 後的反應，所有病人接受觀察 6 小時，觀察期間每小時測量脈搏及血壓以監測心搏過緩的徵兆及症狀。所有病人在給藥前及 6 小時觀察時間結束後做心電圖檢查。

當病人的每日劑量自 0.25 毫克改為 0.5 毫克時，應採取相同於第一個劑量的預防措施。

若發生下列症狀時，亦應觀察直至症狀解除：

- 成人給藥後 6 小時的心跳速率小於每分鐘 45 下(<45 bpm)，12 歲及以上兒童病人小於每分鐘 55 下(<55 bpm)，或 10 歲至未滿 12 歲兒童病人小於每分鐘 60 下(<60 bpm)
- 給藥後 6 小時的心跳速率降至最低(尚未顯現對心臟的最大藥效學作用時)
- 若給與第一劑藥品後 6 小時的心電圖出現新的第二度或更高度的房室傳導阻斷

病人有竇房阻滯(sino-atrial heart block)、具有症狀之心搏過緩之病史、昏厥復發之病史者不可使用 Gilenya。開始使用 Gilenya 會導致心跳速率降低，因而延長 QT 間隔，明顯 QTc 間隔延長(女性成人 QTc > 470 msec，女性兒童 QTc > 460 msec，男性成人與兒童 QTc > 450 msec)者不可使用 Gilenya[見禁忌症]。Gilenya 最好避免用在有 QT 延長的相關風險因子的病人，例如低血鉀症、低血鎂症、或先天性 QT 間隔延長。

在過去六個月中，曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、短暫性缺血性中風(TIA)、代償不良之心臟衰竭且需要住院、或第 III/IV 級心臟衰竭的病人，不可使用 Gilenya。

監測至隔天

- 若給藥後發生具有症狀的心搏過緩時，需採取適當處置，並開始使用連續心電圖監測，及持續觀察，直至症狀解除。

若在給與第一劑藥品的觀察期間，需要介入藥物治療其心搏過緩時，病人應留於醫療設施內觀察並給予心電圖監測至隔天，且在給與第二劑 Gilenya 時，應重覆第一劑給藥時的監測措施。

- 病人已存在的一些病症(例如心臟病病史(包括先天性心臟病)、腦血管疾病、控制不佳之高血壓、嚴重未治療之睡眠呼吸中止、房室傳導阻斷)，會對 Gilenya 引起的心搏過緩耐受性不佳，或給與第一劑 Gilenya 後發生嚴重的心律不整，這些病人不應使用 Gilenya[見**禁忌症**]，除非其預期利益大於風險。使用 Gilenya 於非禁忌的病人前，這些病人應先由受過適當訓練的醫師來進行心臟評估，若要使用 Gilenya 治療，給與第一劑後，應留於醫療設施內進行連續心電圖監測至隔天。
- 因開始使用 Gilenya 會導致心跳速率降低，因而延長 QT 間隔，給藥前或在 6 小時觀察期間，QTc 間隔延長的病人(男性成人及男童>450 毫秒、女性成人>470 毫秒或女童>460 毫秒)，或有額外發生 QT 延長的風險(例如低血鉀症、低血鎂症、先天性 QT 間隔延長症候群)，或已知有 torsades de pointes 風險且目前使用 QT 延長藥品治療(例如 citalopram、chlorpromazine、haloperidol、methadone、erythromycin)的病人，應留在醫療設施內進行連續心電圖監測至隔天 [見**藥品交互作用**]。
- 對於正在接受降低心跳速率或房室傳導藥品治療的(例如 beta 阻斷劑、降低心跳速率的鈣離子通道阻斷劑如 diltiazem 或 verapamil、或 digoxin)的病人，使用 Gilenya 的經驗有限。因為開始使用 Gilenya 治療和心跳速率的降低有關[見**心律過緩及房室傳導阻斷**]，Gilenya 治療期間併用這些藥品，可能會發生嚴重的心搏過緩或心臟阻滯，這些病人不應使用 Gilenya，除非其預期利益大於風險。開始使用 Gilenya 治療前，需照會心臟科醫師評估是否可能轉換成其他不會降低心跳速率或影響房室傳導的治療藥品，若無法轉換，病人在服用第一劑藥品，建議應留於醫療設施內進行連續心電圖監測至隔天 [見**藥品交互作用**]。

臨床資料顯示 Gilenya 在給與第一劑時，對心跳速率的影響最大，而對心跳速率持續會有輕微的影響，開始治療後大約 2-4 週，心跳速率會逐漸回復到基期值。醫師應持續注意病人報告心臟的症狀。

每日劑量自 0.25 毫克改為 0.5 毫克時，建議重複進行第一個劑量後的觀察。

停藥後重新開始治療

治療第一個月後，若 Gilenya 停藥超過 14 天，對心跳速率和房室傳導的影響可能會再發生，重新開始治療時應採取最初使用第一劑治療時的監測方法。治療最初 2 週內，若停藥超過 1 天以上時，重新開始治療時建議採取最初使用第一劑治療時的監測方法。治療後的第 3 週和第 4 週，停藥超過 7 天時，重新治療時建議採取最初使用第一劑治療時的監測方法。

劑型及含量

Gilenya 0.25 毫克膠囊為象牙白色不透明的膠囊體及膠囊帽，膠囊帽上印有“FTY 0.25 mg”的字樣，膠囊體上印有一圈黑色的線條。

Gilenya 0.5 毫克膠囊為白色不透明的膠囊體及亮黃色的膠囊帽，膠囊帽上印有“FTY 0.5 mg”的字樣，膠囊體上印有二圈黃色的線條。

禁忌症

在過去六個月中，曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、短暫性缺血性中風 (TIA)、代償不良之心臟衰竭且需要住院治療、或紐約心臟醫學會第 III/IV 級心臟衰竭的病人。

有第二度 Mobitz 第 II 型房室傳導阻斷或第三度房室傳導阻斷，或病竇症候群的病人，如果病人沒有裝設心律調節器[見**警語及注意事項**]。

QTc 間隔基期值 \geq 500 msec 的病人[見**警語及注意事項**]。

有嚴重心律不整需要接受 Ia 類或 III 類抗心律不整藥物治療的病人[見**警語及注意事項**]。

已知免疫不全症候群。

會增加伺機性感染風險的病人，包括免疫抑制病人(包括正在接受免疫抑制劑治療或以前次治療產生的免疫抑制)。

嚴重的活動性感染，慢性活動性感染(肝炎，肺結核)。

嚴重活性惡性腫瘤，除了表皮基細胞癌病人以外。

重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)。

對主成分或其他賦形劑成分過敏。

懷孕婦女，除非無適合之替代療法。

未履行避孕措施之育齡婦女。

警語及注意事項

心律過緩及房室傳導阻斷

因為具有心搏過緩和房室傳導阻斷的風險，開始使用 Gilenya 治療時，應監測病人 [見**用法用量**]。

降低心跳速率

在服用第一劑 Gilenya 之後，心跳速率會在一小時內開始降低。在服藥第 1 天的 6 小時內降至最低，約在給藥後 8-10 小時回復，雖然無回復到基期值。由於每日生理的變化，給與第一劑後 24 小時內會有第二個心跳速率降低的期間。有些病人在第二個期間心跳速率的降低，比服用第一劑後 6 小時內所觀察到的更明顯。成人每分鐘心跳速率低於 40 下，兒童每分鐘心跳速率低於 50 下很罕見。服用 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，有 5% 的病人在服用第一劑後，通報有症狀的心搏過緩不良反應，但未見於安慰劑組。發生心搏過緩的病人，一般都沒有症狀，但有些病人會有低血壓、眩暈、疲倦、心悸、及胸痛，一般在開始治療後 24 小時內症狀會解除。

給與第二劑時，心跳速率可能會較第二劑投藥前低，但變化幅度小於給與第一劑時所觀察到的變化。持續治療後，心跳速率會在長期治療的一個月內回復到基期值。

房室傳導阻斷

開始使用 Gilenya 治療後，會暫時延緩房室傳導。在對照設計的臨床試驗中，服用 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，有 0.1% 的病人在服用第一劑後，通報第一度房室傳導阻斷(心電圖的 PR 間隔延長)，但未見於安慰劑組。服用 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，亦有 0.1% 的病人在服用第一劑後，通報第二度房室傳導阻斷，但未見於安慰劑組。於一項有 698 名病人的研究中，於服用第一劑藥品後 (Gilenya 0.5 毫克組 351 人，安慰劑組 347 人)，進行連續 24 小時心電圖監測 (Holter monitoring)，發生第二度房室傳導阻斷，Mobitz 第 I 型(Wenckebach)及/或第 II 型的病人，Gilenya 0.5 毫克組有 3.7% (N=13)，安慰劑組有 2% (N=7)。傳導異常一般為短暫性的和無症狀，且在 24 小時內症狀會解除，但有時會需要以 atropine 或 isoproterenol 治療。

上市後經驗

上市後曾觀察到病人服用第一劑 Gilenya，在 6 個小時的觀察期間，發生第三度房室傳導阻斷或伴有 junctional escape 的房室傳導阻斷。獨立的延遲發生的不良事件包括短暫性心搏停止及不明原因的死亡，在第一劑給藥後 24 小時內發生。這些不良事件的發生都和合併治療藥物或潛在疾病混淆，無法確認和 Gilenya 的關係。在給與第一劑 Gilenya 後，亦有昏厥的案例報告。

感染

感染風險

Gilenya 會引起周邊淋巴球計數降低 (與劑量相關) 至基期值的 20 ~ 30%，這是因為淋巴球被封存於淋巴組織中 (具可逆性)，因此，Gilenya 會增加感染的風險(包括伺機性感染)，有些是嚴重的感染 [見臨床藥理學]。

在開始使用 Gilenya 治療前，需有近期的 (例如 6 個月內或停用之前的治療藥物後) 血液常規檢查 (CBC) 報告，若病人有嚴重感染時，應考量暫停 Gilenya 的治療，在重新開始治療前，重新進行治療風險及效益的評估。因停藥後 fingolimod 的排除可能需要二個月，在這期間要持續監測感染的情況。教導病人在使用 Gilenya 治療時，要向醫師報告感染的症狀。有急性或慢性感染病人 (包括無症狀帶原者，例如 B 型或 C 型肝炎) 在感染未痊癒時不應使用 Gilenya。

上市後經驗曾有進行性多病灶白質腦症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 的案例通報，但與治療持續時間的實際相關性仍未知 [見不良反應]。PML 是一種由 JC 病毒所引發的伺機性感染，這種疾病可能致死或導致嚴重失能。PML 案例係發生於接受治療的 2-3 年後，然而評估的風險似乎隨時間所累積的暴露量而增加，仍未確認是否與治療期間有關。日本族群的 PML 的發生率較高，原因仍未知。此外，之前曾接受 natalizumab 治療的病人亦發生過 PML 案例通報，而 natalizumab 已知與 PML 有相關性。例行 MRI 檢查期間 (根據國家和當地建議)，醫師應謹慎注意可能為 PML 的臨床症狀或核磁共振影像 (MRI) 檢查結果。當懷疑為 PML 時，Gilenya 應暫停使用，直到 PML 被排除為止。

臨床徵象或症狀出現之前，MRI 可能就已出現提示為 PML 的檢查結果。使用與 PML 相關的 MS 藥物 (包括 Gilenya) 治療的病人，曾在沒有 PML 特異性的臨床徵象或症狀的情況下，根據 MRI 結果與檢測腦脊液中 JCV DNA 而確診的 PML 通報病例。

於上市後經驗曾有隱球菌腦膜炎 (cryptococcal meningitis) 的個案報告，但與治療持續時間的實際相關性仍未知 [見不良反應]。隱球菌腦膜炎有可能致命。因此，病人若有隱球菌腦膜炎的症狀和徵兆，應立即接受診斷及評估。若確診為隱球菌腦膜炎，應採取適當的治療。

在上市前資料庫中，Gilenya 的對照設計研究中，有兩名病人死於疱疹病毒感染（一名為散佈性帶狀疱疹，一名為單純疱疹性腦炎）。兩名病人接受 fingolimod 的治療劑量（1.25 毫克）均高於治療多發性硬化症的建議劑量（0.5 毫克），且均接受高劑量的皮質類固醇來治療疑似的多發性硬化症復發。在上市前的資料中，接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，未發生因病毒感染死亡的案例。

在多發性硬化症臨床研究中，使用 0.5 毫克劑量的總感染率（65.1%）及嚴重感染率（1.6%）皆類似於安慰劑。但支氣管炎、帶狀疱疹和發生比例較低的肺炎則較常見於接受 Gilenya 治療的受試者。

Gilenya 上市後的治療，曾通報人類乳突病毒(HPV)感染，包括乳突瘤、發育不良、疣和 HPV 相關的癌症[見不良反應]。由於 fingolimod 的免疫抑制特性，於 Gilenya 開始治療前考慮疫苗接種建議時，應考慮接種 HPV 疫苗。建議根據標準照護進行癌症篩選，包括子宮頸抹片檢查(Pap test)。

臨床試驗將 B 型及 C 型肝炎病人排除，因而該族群風險未探索。

與抗腫瘤藥，免疫抑制劑或免疫調節劑併用或併用前

Gilenya 未曾與抗腫瘤藥，免疫抑制(包括皮質類固醇)或免疫調節劑合併使用治療多發性硬化症。Gilenya 與這些藥品合併治療時，可預測免疫抑制的風險會升高 [見藥品交互作用]。使用皮質類固醇治療時，應依臨床的判斷來決定其治療劑量及時間。在第三期臨床試驗中，使用 fingolimod 治療的病人，短期併用皮質類固醇治療(依試驗計畫書最多 5 天)，相較於安慰劑組，整體的感染率並未增加[見不良反應及藥品交互作用]。當由其他免疫調節劑轉換為本品治療時，應考量這些藥物之排除半衰期和作用機轉，以避免具有加成的免疫抑制作用，並降低疾病復發的風險。在開始使用 Gilenya 治療前，需有近期的 CBC 報告(例如停用之前的治療藥物後)，以確認先前的治療藥物已不具免疫作用(即血球減少症(cytopenia))。

Beta 干擾素，glatiramer acetate

停用 beta 干擾素或 glatiramer acetate 治療的病人可立刻開始 Gilenya 治療。

Natalizumab

由於 natalizumab 的排除半衰期很長，當病人要由這些藥品改為 Gilenya 治療時，須留意可能產生加成的免疫作用，要依個案來評估開始使用 Gilenya 治療的時間。

Natalizumab 停藥後，排除時間約需 2-3 個月。

水痘帶狀疱疹病毒抗體檢測/疫苗

如同任何免疫調節劑，病人在開始接受 Gilenya 治療前，未曾罹患水痘或尚未接種水痘帶狀疱疹病毒 (varicella zoster virus) 疫苗的病人應檢測是否對水痘帶狀疱疹病毒帶有抗體。對於呈現陰性的病人應於開始 Gilenya 治療前先接種水痘帶狀疱疹病毒疫苗，並於一個月後待接種疫苗效果充分發揮時才開始使用 Gilenya 治療。

有關兒童病人，請同時參閱後續「兒童病人」一節。

黃斑部水腫

接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，0.5%曾有黃斑部水腫。在基期 (baseline)及治療後 3-4 個月，應進行充份的眼科學評估。若是病人在 Gilenya 治療期間通報有視覺障礙，應再進行眼科學評估。

在多發性硬化症對照設計的臨床研究中，包括 1204 名病人接受 Gilenya 0.5 毫克及 861 名病人接受安慰劑治療，0.4%接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，曾有黃斑部水腫合併或未合併視覺症狀的通報，安慰劑組通報的病人為 0.1%；主要發生在治療最初的 3 - 4 個月期間。有些病人出現視覺模糊或視力衰退，其他未出現症狀者則是在例行眼科學檢查時被診斷出來。經治療或未治療，黃斑部水腫通常會在停止使用 Gilenya 後改善或自行消失，但有些病人即使在黃斑部水腫消失後，仍有部份的視力衰退。

目前尚未針對發生黃斑部水腫病人，評估其持續使用 Gilenya 的情形。決定是否應停止使用 Gilenya 治療時，必須考量個別病人的潛在益處及風險。重新治療後，黃斑部水腫復發的風險尚未評估。

曾有葡萄膜炎病史或糖尿病病人的黃斑部水腫

有葡萄膜炎病史的病人和糖尿病病人，Gilenya 治療期間，兩者發生黃斑部水腫的風險會增加。有葡萄膜炎病史的多發性硬化症病人，黃斑部水腫的發生率亦會增加。合併 fingolimod 所有治療劑量的資料，有葡萄膜炎病史的病人發生率約為 20%，無葡萄膜炎病史的病人發生率約為 0.6%。對於伴隨糖尿病的多發性硬化症病人，或具有葡萄膜炎病史的病人，應在

開始 Gilenya 治療之前先接受眼科學評估，並於治療期間接受追蹤評估。Gilenya 尚未在併有糖尿病的多發性硬化症病人進行研究。

對呼吸道的影響

使用 Gilenya 治療時，最早在治療後的第一個月可觀察到一秒用力呼氣容積 (FEV₁) 及一氧化碳肺瀰散量 (DLCO) 會發生與劑量相關的減少。在第 24 個月時，在使用 Gilenya 0.5 毫克組和安慰劑組，預估一秒用力呼氣容積 (FEV₁) 由基值減少百分比分別為 2.7% 及 1.2%。就預估一氧化碳肺瀰散量 (DLCO) 由基值減少百分比而言，在第 24 個月時，使用 Gilenya 0.5 毫克組和安慰劑組，分別減少 3.3% 及 2.7%。FEV₁ 的差異在停藥後消失。並無充份的資料來確認 DLCO 的差異在停藥後是否消失。在多發性硬化症對照設計試驗中，通報呼吸困難的案例，使用 Gilenya 0.5 毫克組為 5%，安慰劑組為 4%。有些病人在試驗延長期 (無對照設計)，因不明原因的呼吸困難而停止 Gilenya 的治療。Gilenya 尚未在呼吸功能下降的多發性硬化症病人進行研究。

在 Gilenya 治療期間，若有臨床症狀時，應進行肺活量及 DLCO 評估。

對肝臟的影響

接受 Gilenya 治療的病人可能有肝臟酵素的上升 (ALT, GGT, AST)。在開始使用 Gilenya 治療前，需有近期的 (例如 6 個月內) 轉胺酶 (transaminase) 及膽紅素血中濃度的報告。

在臨床試驗期間，8% 接受 Gilenya 0.5 毫克治療的成人病人出現肝臟轉胺酶濃度上升正常值上限 (ULN) 的 3 倍或以上，接受安慰劑的受試者則為 1.9%。1.8% 接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人和 0.9% 接受安慰劑的受試者，出現肝臟轉胺酶濃度上升正常值上限 (ULN) 的 5 倍。有些病人重新接受 Gilenya 治療時，會再出現肝臟轉胺酶濃度上升，認為與治療藥品有關。大多數的血中肝臟轉胺酶濃度上升，發生在 6-9 個月內。在停止 Gilenya 治療後約 2 個月內，血清轉胺酶濃度就會回到正常範圍內。

病人若有肝臟功能障礙的症狀時，例如不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振，或黃疸及/或出現深色尿液，應監測肝臟酵素的濃度。若有明顯的肝臟損害時，應停止 Gilenya 治療。曾患有肝臟疾病的病人，服用 Gilenya 治療時，可能會增加肝臟酵素血中濃度上升的風險。

可逆性後腦病變症候群 (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES)

Gilenya 0.5 毫克在臨床試驗及上市後經驗曾有成人可逆性腦病變症候群 (PRES) 的罕見案例報告 [見不良反應]。通報的症狀包括突發性的嚴重頭痛、噁心、嘔吐、精神狀態改變、視力障礙和癲癇。PRES 的症狀通常為可逆性的，但也可能演變為缺血性腦中風或腦部出血。延遲診斷和治療可能導致永久性的神經性後遺症。若疑似發生 PRES，應停止使用 Gilenya。

對胎兒的風險

根據動物試驗，Gilenya 可能對胎兒造成傷害。因為 Gilenya 排除至體外約需 2 個月，育齡婦女在 Gilenya 治療期間及停藥 2 個月期間，應採取有效的避孕措施以避免懷孕。

對血壓的影響

在多發性硬化症臨床研究中，接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，收縮壓平均較安慰劑組上升約 3mmHg，舒張壓上升約 2mmHg，血壓上升最初發生在開始治療後 1 個月，且會持續於治療期間。8% 使用 Gilenya 0.5 毫克的受試者，以及 4% 使用安慰劑的受試者，被通報有高血壓。Gilenya 治療期間應監測血壓。

惡性腫瘤

皮膚惡性腫瘤

接受 Gilenya 治療的病人，曾通報有基底細胞癌 (BCC) 與其他皮膚腫瘤的案例，包括惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤和默克 (Merkel) 細胞癌 [見藥品不良反應]。建議對所有的病人進行定期皮膚檢查，特別是那些有皮膚癌危險因子的病人。由於存有惡性皮膚生長的潛在風險，因此接受 Gilenya 治療的病人應注意不要未經防曬措施曝曬於陽光下。

淋巴瘤

臨床試驗中及上市後曾發生淋巴瘤病例。通報的病例為異質性，主要是非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)，包括 B 細胞和 T 細胞淋巴瘤。曾觀察到皮膚 T 細胞淋巴瘤 (蕁狀肉芽腫) 的病例 [見不良反應]。

Gilenya 停藥後的疾病活性復發(反彈)效應

在上市後的使用經驗，曾有停止 Gilenya 治療後疾病惡化的案例被通報。大多數通報案例的病人並沒有回復到停止 Gilenya 前的功能狀態。這情形通常發生在停止 Gilenya 後的 12 周內發生，不過也有案例在停止 Gilenya 後的 24 周內及 24 周後被通報。因此，停止 Gilenya 治療需額外謹慎。如果有需要停止 Gilenya 治療，病人需被監測停藥後相關的徵狀並在必要的情況下給予適當的治療。

腫瘤樣病灶

與 MS 復發相關的腫瘤樣病灶於上市後通報屬罕見病例。在嚴重復發的情況下，應進行 MRI 檢查以排除腫瘤樣病灶。醫師應根據個案的效益與風險，逐案考慮是否停用 Gilenya。

Gilenya 停藥後對免疫系統的影響

在給與最後一劑 Gilenya 後的 2 個月，fingolimod 仍存在於血液中並具有藥效動力學作用，包括降低淋巴球數目。淋巴球計數通常在停止治療後的 1-2 個月會回到正常範圍 [見臨床藥理學]。因為 fingolimod 的藥效動力學作用仍持續存在，在這段期間考量接受其他藥品治療時，需作出如同併用藥品時的考量 (例如考量是否增加免疫抑制作用的風險) [見藥品交互作用]。

特殊族群

兒童病人(10 歲以上)

兒童病人開始 Gilenya 治療前，建議應依據現行免疫準則完成所有疫苗接種。

懷孕、胎兒風險和避孕

由於可能對胎兒造成嚴重風險，懷孕期間禁止使用 Gilenya，除非無適合之替代療法。

開始使用 Gilenya 前須告知病人 Gilenya 可能對胎兒造成之風險，並應確認其妊娠試驗結果為陰性。

接受 Gilenya 治療時，女性不得懷孕。育齡婦女應於治療期間及停止後 2 個月內採取避孕措施。若女性在服用 Gilenya 期間懷孕，須停用 Gilenya 並立即通知醫師，以評估藥品對胎兒可能造成的風險，同時密切觀察母體妊娠狀況與監測胎兒狀況。見懷孕、哺乳期、具生育能力的女性和男性章節以及上述部分：Gilenya 停藥後的疾病活性復發(反彈)效應。

不良反應

仿單中包括下列不良反應的敘述：

- 心律過緩及房室傳導阻斷 [見警語及注意事項]
- 感染 [見警語及注意事項]
- 黃斑部水腫 [見警語及注意事項]
- 對呼吸道的影響 [見警語及注意事項]
- 對肝臟的影響 [見警語及注意事項]

臨床試驗經驗

共 2431 名成人病人接受 Gilenya 治療 (0.5 毫克或 1.25 毫克)，由來自兩項安慰劑對照第三期臨床研究，及一項活性對照的第三期臨床研究的復發緩解型多發性硬化症成人病人組成安全性群體 [見臨床研究]。

研究 1 (Study D2301, FREEDOMS 研究) 是一項為期 2 年、安慰劑對照的臨床研究，研究對象共 1272 名多發性硬化症成人病人分別接受 Gilenya 0.5 毫克 (n=425)，Gilenya 1.25 毫克 (n=429) 或安慰劑 (n=418) 治療。研究 2 (Study D2309, FREEDOMS II 研究) 是一項為期 2 年、安慰劑對照的臨床研究，有 728 名多發性硬化症成人病人接受 fingolimod 治療 (安慰劑組 355 人)。

根據以上兩個試驗合併數據分析，Gilenya 0.5 毫克最常見的不良反應 (發生率 \geq 10%且 $>$ 安慰劑組) 為頭痛、流行性感冒、鼻竇炎、腹瀉、背痛、肝臟酵素濃度上升和咳嗽。Gilenya 0.5 毫克發生率 $>$ 1% 的不良反應中，只有血清轉胺酶濃度上升 (2.2%) 導致停藥。

研究 3 (Study D2302, TRANSFORMS 研究) 是一項為期 1 年、以 beta-1a 干擾素為活性對照的臨床研究，有 849 名多發性硬化症成人病人接受 fingolimod 治療。考量試驗治療期間的差異，本試驗的 fingolimod 藥品不良反應與安慰劑對照設計臨床研究的結果類似。

從臨床研究中摘要表列藥品不良反應

表 1 為彙總分析安慰劑對照研究 (FREEDOMS 研究和 FREEDOMS II 研究)的藥品不良反應通報頻率。

藥品不良反應依 MedDRA 器官系統分類表列。發生頻率定義如下：很常見(≥1/10)；常見(≥1/100，<1/10)；不常見(≥1/1000，<1/100)；罕見(≥1/10,000 to <1/1,000)；非常罕見 (<1/10,000)。

表 1 在臨床研究中病人藥品不良反應的百分比

主要全身器官分類偏好術語	Fingolimod 0.5 毫克 N=783 %	安慰劑 N=773 %	發生頻率 0.5 毫克劑量
感染和寄生蟲感染			
流感	11.4	8.4	很常見
鼻竇炎	10.9	8.3	很常見
支氣管炎	8.2	4.5	常見
帶狀疱疹	2.0	0.9	常見
汗斑	1.8	0.4	常見
肺炎	0.9	0.1	不常見
良性、惡性和未明示性質的腫瘤(包含囊腫和息肉)			
基底細胞癌	1.8	0.6	常見
黑色素細胞瘤 (Melanoma)	0.1	0.3	不常見**
卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)	0	0	非常罕見**
血液和淋巴系統異常			
淋巴球減少症	6.8	0.3	常見
白血球減少症	2.2	0.1	常見
精神疾病			
憂鬱	8.2	8.0	常見
憂鬱情緒	0.6	0.3	不常見
神經系統異常			
頭痛	24.5	22.6	很常見
眩暈	8.8	8.4	常見
偏頭痛	5.7	3.6	常見
癲癇	0.9	0.3	不常見
可逆性後腦病變症候群(PRES)	0.0	0.0	罕見*
視覺異常			
視力模糊	4.2	2.5	常見
黃斑部水腫	0.5	0.4	不常見
心臟方面異常			
心搏過緩	2.6	0.9	常見
血管異常			
高血壓	8.0	3.6	常見
呼吸、胸部及縱膈異常			

主要全身器官分類偏好術語	Fingolimod 0.5 毫克 N=783 %	安慰劑 N=773 %	發生頻率 0.5 毫克劑量
咳嗽	12.3	11.3	很常見
呼吸困難	9.1	7.0	常見
胃腸道異常			
腹瀉	12.6	9.6	很常見
皮膚及皮下組織異常			
濕疹	2.7	1.9	常見
搔癢	2.7	2.2	常見
肌肉骨骼、結締組織異常			
背痛	10.0	8.9	很常見
全身性異常及給藥部位異常			
無力 (Asthenia)	1.9	0.8	常見
身體檢查			
肝臟酵素濃度上升(ALT, GGT, AST)	15.2	4.1	很常見
血液三酸甘油脂(TG)增加	2.0	0.9	常見

*FREEDOMS, FREEDOMS II 和 TRANSFORMS 三項研究均無報告。發生頻率是依據所有 fingolimod 臨床試驗中預估約每 10000 病人的發生率。

**發生頻率及風險評估是依據所有 fingolimod 0.5mg 臨床試驗中預估超過 24,000 病人的發生率。

主動通報和文獻案例的藥品不良反應(頻率未知)

表 2 中列出的藥品不良反應來自 Gilenya 上市後經驗的主動通報和文獻案例。因這些反應來自不明人數的自願通報，無法確實的計算頻率，因此將頻率歸類為未知。藥品不良反應是根據器官系統分類列出。

表 2 主動通報和文獻案例的藥品不良反應(頻率未知)

免疫系統異常
過敏反應，包括開始治療後發生皮疹、蕁麻疹和血管性水腫
神經系統異常
停止 Gilenya 治療後發生嚴重的疾病惡化
胃腸道異常
噁心
肌肉骨骼、結締組織異常
肌痛、關節痛
身體檢查
體重下降

感染

多發性硬化症臨床試驗中，Gilenya (fingolimod) 0.5 毫克劑量的整體感染發生率(65.1%)與安慰劑組類似，但支氣管炎、帶狀疱疹和肺炎較常見於以 Gilenya 治療的病人。嚴重感染的發生率於 Fingolimod 0.5 毫克治療組為 1.6%，安慰劑組為 1.4%。

延長併用皮質類固醇治療多發性硬化症的時間(大於 5 天)，曾發生罕見致死的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)感染案例。在第三期臨床試驗中，使用 fingolimod 治療的病人，短期併用皮質類固醇治療(依試驗計畫書最多 5 天)，相較於安慰劑組，整體的感染率並未增加[見警語及注意事項及藥品交互作用]。

有非常罕見的其他疱疹病毒感染造成死亡的案例，但與 Gilenya 的因果關係尚未建立。

Gilenya 上市後的治療，曾通報人類乳突病毒(HPV)感染，包括乳突瘤、發育不良、疣和 HPV 相關的癌症[見警語及注意事項]。

上市後經驗曾有伺機性致病原體感染案例的通報，其中部分為致命的，如病毒(例如 VZV、JCV 引發進行性多病灶白質腦症(PML)、疱疹病毒[HSV])、真菌(例如隱球菌，包括隱球菌腦膜炎)或細菌(例如非典型分枝桿菌) [見警語及注意事項]。

黃斑部水腫

在多發性硬化症臨床研究中，有 0.5%接受建議劑量(0.5 mg)治療的受試者，以及 1.1%接受較高劑量(1.25 mg)治療的受試者發生黃斑部水腫。

大多數病例發生在最初治療的 3 ~ 4 個月內。有些受試者出現視覺模糊或視力衰退，其他未出現症狀者則是在例行眼科檢查時被診斷出來。黃斑部水腫通常會在停止使用 Gilenya 後自行改善或消失。目前尚未針對再次給藥(re-challenge)後的復發風險進行評估。

有葡萄膜炎病史的多發性硬化症病人，會提高其黃斑部水腫發生率(有葡萄膜炎病史者為 20%，無葡萄膜炎病史者為 0.6%)。

目前尚未針對患有糖尿病的多發性硬化症病人，以 Gilenya 進行研究。一項腎臟移植臨床研究中，受試者包含糖尿病病人，使用 Gilenya 2.5 毫克及 5 毫克治療，其黃斑部水腫發生率增加 2 倍。因此，可預期伴隨糖尿病的多發性硬化症病人發生黃斑部水腫的風險較高[見警語及注意事項]。

緩脈心律不整(Bradycardia)

開始接受 Gilenya 治療會導致短暫的心跳速率降低，也可能導致房室傳導遲滯[見警語及注意事項]。

在多發性硬化症臨床研究中，心跳速率會在第一次治療後的 6 小時內降至最低，當病人接受 0.5 毫克 Gilenya 治療時，其心跳速率以脈搏計算，心跳平均每分鐘較基值減少 12-13 下(bpm)。第二次給藥後也許心跳速率會再減少。使用 Gilenya 0.5 毫克的受試者，很少出現心跳速率每分鐘低於 40 下。長期治療時，心跳速率會在 1 個月內回到基值。

在多發性硬化症臨床研究中，有 4.7%接受 Gilenya 0.5 毫克治療的受試者、2.8%接受肌肉注射 beta-1a 干擾素治療的受試者，以及 1.6%使用安慰劑的受試者，在治療開始後發現有第一度房室傳導阻斷(心電圖的 PR 間隔延長)。接受 Gilenya 0.5 毫克治療的成人受試者，低於 0.2%發現有第二度房室傳導阻斷。

上市後曾有使用第一劑 Gilenya 在 6 小時觀察期間發生短暫性房室傳導阻斷，之後症狀完全自行消失的獨立個案報告。這些病人已自行復原。

臨床研究及上市後所觀察到的傳導異常通常是短暫且無症狀的，並且在開始治療後的最初 24 小時內消失。雖然大多數的受試者都不必接受醫療介入措施，臨床研究中一名使用 Gilenya 0.5 毫克的受試者，以 isoprenaline 治療其無症狀的第二度 Mobitz 第 I 型房室傳導阻斷。

上市後曾有第一劑給藥後 24 小時內發生延遲性不良反應的獨立個案報告，包括暫時性心跳停止及不明原因死亡，這些案例發生原因可能與併用藥物或已存在的疾病有關，與 Gilenya 相關性尚未確定。

肝功能

接受 Gilenya 治療的病人可能會有肝臟酵素的上升(ALT, GGT, AST)。在臨床研究中，分別有 8.0%及 1.8%接受 Gilenya 0.5 毫克治療的受試者出現無症狀的血中肝臟轉胺酶濃度上升超過正常值上限(ULN) 3 倍及 5 倍。大多數的血中肝臟轉胺酶濃度上升，發生在 6~ 9 個月內。在停止 Gilenya 治療後約 2 個月內，ALT 就會回到正常範圍內。少數受試者出現 ALT 上升超過正常值上限 5 倍且繼續使用 Gilenya 治療，其升高的 ALT 約在 5 個月內回到正常範圍內。

呼吸系統

使用 fingolimod 治療的第一個月及隨後持續穩定治療，一秒用力呼氣容積(FEV₁)及一氧化碳肺瀰散量(DLCO) 會發生輕微與劑量相關的減少。在第 24 個月時，在使用 fingolimod 0.5 毫克組和安慰劑組，預估一秒用力呼氣容積(FEV₁)由基值減少百分比分別為 2.7%及 1.2%，此差異在停藥後消失。就一氧化碳肺瀰散量(DLCO)而言，在第 24 個月時，使用 fingolimod 0.5 毫克組和安慰劑組，分別減少 3.3%及 2.7%。

癲癇

在臨床試驗及上市後經驗中，病人接受 Gilenya 治療後，曾通報有癲癇的案例，包含癲癇重積狀態(status epilepticus)。目前無法確定這些事件是否與多發性硬化症、Gilenya 或與兩者有關。

血管的不良事件

在上市前的臨床試驗中，病人接受 Gilenya 劑量 (1.25-5 毫克) 高於多發性硬化症治療的建議劑量，曾通報發生血管不良事件，包括缺血性和出血性腦中風、周邊動脈阻塞性疾病，以及可逆性後腦病變症候群。在臨床試驗中及上市後資料，接受 Gilenya 0.5 毫克治療的病人，有少數 (rare) 可逆性後腦病變症候群的案例報告。在臨床試驗及上市後資料亦有少數 (rare) 缺血性及出血性腦中風的案例報告，雖然因果關係未確立。

淋巴瘤

臨床試驗中及上市後曾發生淋巴瘤病例。通報的病例為異質性，主要是非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)，包括 B 細胞和 T 細胞淋巴瘤。曾觀察到皮膚 T 細胞淋巴瘤(蕈狀肉芽腫)的病例。

特殊族群

兒童族群(10 歲及以上)

在兒童對照試驗中，兒童病人(10 歲至未滿 18 歲)每天接受 Gilenya 0.25 毫克或 0.5 毫克的安全性資料近似於成人病人。在兒童試驗中，癲癇病例發生於 5.6% 的 fingolimod 治療病人和 0.9% 的干擾素β-1a 治療病人。

憂鬱與焦慮已知在多發性硬化症病人族群的發生頻率較高。憂鬱與焦慮也曾發生在使用 fingolimod 的兒童病人。

藥品交互作用

延長 QT 間隔的藥品

Gilenya 尚未針對接受延長 QT 間隔藥品治療的病人進行研究。延長 QT 間隔的藥品與心搏過緩病人發生多型性心室心搏過速 (torsades de pointes) 的案例有關[見禁忌症]。由於開始接受 Gilenya 治療會導致心跳速率降低，及延長 QT 間隔，病人正在接受已知會導致多型性心室心搏過速 (torsades de pointes) 的延長 QT 間隔藥品治療時 (例如 citalopram、chlorpromazine、haloperidol、methadone、erythromycin)，應留在醫療設施內進行連續心電圖監測至隔天 [見用法用量及警語及注意事項]。

Ketoconazole

與 ketoconazole 併用時，fingolimod 和 fingolimod-phosphate 的血中濃度會增加 1.7 倍。病人併用 Gilenya 和全身性 ketoconazole 治療時，應嚴密監測，因為發生不良反應的風險更高。

Carbamazepine

當血中濃度達到穩定狀態的 carbamazepine 600 mg (每天二次)，和單劑 fingolimod 2 mg 併用時，對 fingolimod 和 fingolimod phosphate 的 AUC 有微弱的影響，二者約降低 40%。此降低對臨床的相關性仍未知。

疫苗

在接受 Gilenya 治療期間，以及治療停止後的 2 個月內，疫苗接種的療效可能較低 [見臨床藥理學]。在接受 Gilenya 治療期間，以及治療停止後的 2 個月內，應避免使用活性減毒疫苗，因為有發生感染的風險。

抗腫瘤藥、免疫抑制或免疫調節劑

抗腫瘤藥、免疫抑制(包括皮質類固醇)或免疫調節劑會增加免疫抑制的風險。使用皮質類固醇治療時，應依臨床的判斷來決定其治療劑量及時間。在第三期臨床試驗中，使用 fingolimod 治療的病人，短期併用皮質類固醇治療(依試驗計畫書最多 5 天)，相較於安慰劑組，整體的感染率並未增加[見警語及注意事項和不良反應]。

由具免疫作用的長效治療藥品，例如 natalizumab 或 mitoxantrone 轉換成 Gilenya 治療時，應小心使用[見警語及注意事項-感染: 與抗腫瘤藥，免疫抑制劑或免疫調節劑併用或併用前]。

降低心跳速率或房室傳導阻斷的藥品 (例如 beta 阻斷劑或 diltiazem)

病人併用 Gilenya 和降低心跳速率或房室傳導阻斷藥品 (例如 beta 阻斷劑、digoxin、或降低心跳速率的鈣離子通道阻斷劑如 diltiazem 或 verapamil) 的治療經驗有限。因為開始使用 Gilenya 治療後，會更加降低心跳速率，在 Gilenya 治療期間，併用這些藥品，可能產生嚴重的心搏過緩或心臟阻斷。在開始接受 Gilenya 治療前，應尋求心臟科醫師的建議是否可

能轉換成其他不會降低心跳速率或房室傳導阻斷的藥品。若無法更換藥品，應在服用第一劑藥品後加強監測，包括進行連續心電圖監測至隔天 [見用法用量和警語及注意事項]。

實驗室檢查之交互作用

由於 Gilenya 會使血液中的淋巴球計數因重新分佈至次級淋巴器官而降低淋巴球數，故無法利用周邊血中淋巴球計數來評估使用 Gilenya 治療之病人的血中淋巴球亞群狀態。在開始使用 Gilenya 治療前，需有近期的血液常規檢查 (CBC) 報告。使用於特殊族群

育齡婦女

在開始使用 Gilenya 治療前，應告知育齡婦女對胎兒有潛在嚴重的風險，及在 Gilenya 治療期間需採取有效的避孕方法。停藥後藥品自身體排除的時間約需 2 個月 [見警語及注意事項]，因此對胎兒潛在的風險會持續，在這段期間仍需避孕。

懷孕

風險摘要

尚未針對懷孕婦女進行充份及良好控制的研究。

上市後，曾通報超過 600 例於懷孕期間由於母親接觸 fingolimod 而胎兒異常，導致活產、死產或終止懷孕，重大先天性畸形的比例約為 5%。根據現有上市後經驗與懷孕登錄資料顯示，懷孕婦女使用 Gilenya 可能造成胎兒先天性畸形機率高於一般族群 (2% 至 4%)。懷孕期間禁止使用 Gilenya，除非無適合之替代療法，計畫懷孕的 2 個月前須停用 Gilenya。

治療期間，女性不應懷孕，並建議採取有效的避孕措施。若女性在服用 Gilenya 期間懷孕，須停用 Gilenya 並立即通知醫師，以評估藥品對胎兒可能造成的風險，同時密切觀察母體妊娠狀況與監測胎兒狀況。

應就治療相關對胎兒造成有害影響的風險提供醫療建議，並應進行醫學追蹤檢查 (例如超音波檢查)。此外，因懷孕或計劃懷孕而停用 Gilenya 的女性，應考慮病情嚴重惡化的可能性，病人應詢問醫師關於可行的替代方案。

在大鼠和兔子以口服給藥的試驗，對懷孕動物投藥時，fingolimod 顯示產生發育期的毒性，包括致畸胎毒性 (大鼠) 和胚胎致死性。於大老鼠，未發生作用的最大劑量，以體表面積換算 (mg/m^2)，小於人類建議的劑量 (RHD) 0.5 mg/day 。大鼠最常見的胚胎內臟畸形為共同動脈幹 (persistent truncus arteriosus) 和心室中隔缺損。已知 fingolimod 所作用的受體 (鞘氨醇 1-磷酸鹽受體，sphingosine 1-phosphate receptor) 在胚胎發育期間，和血管的形成有關。因為 fingolimod 排出體外約需 2 個月，對胎兒的潛在風險可能持續到治療結束後 [見警語及注意事項]。

動物試驗資料

於懷孕大鼠的器官形成期間，口服給與 fingolimod (0, 0.03, 0.1 和 0.3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 或 0, 1, 3 和 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)，所有劑量都觀察到胎兒畸形或胚胎死亡的發生率增加，除了最低的劑量以外 (0.03 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)，此最低劑量以體表面積計算，低於人類的建議治療劑量。於懷孕兔子的器官形成期間，口服給藥 (0, 0.5, 1.5 和 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 的劑量)，在中高劑量下導致胚胎致死率增加及胎兒生長遲緩，兔子未發生這些作用的劑量 (0.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)，以體表面積計算，約為人類建議劑量的 20 倍。

在雌性老鼠懷孕及哺乳期間，口服給與 fingolimod (0, 0.05, 0.15 和 0.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) 所有給藥劑量的幼鼠存活率降低，且高劑量組的後代有神經行為 (學習) 的缺陷。最低作用劑量 0.05 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 以體表面積計算，相當於人類的建議劑量。

臨床考量

假如因為懷孕或計畫懷孕而停止 Gilenya 治療，請參照警語及注意事項-Gilenya 停藥後的疾病活性復發 (反彈) 效應的章節。計畫懷孕的女性，應在計畫懷孕前 2 個月停用 Gilenya。

分娩

Gilenya 對分娩的影響尚未知。

人類數據

上市後，曾通報超過 600 例於懷孕期間由於母親接觸 fingolimod 而胎兒異常，導致活產、死產或終止懷孕，重大先天性畸形的比例約為 5%。根據現有上市後經驗與懷孕登錄資料顯示，懷孕婦女使用 Gilenya 可能造成胎兒先天性畸形機率高於一般族群 (2-4%)。

以 Gilenya 治療所通報的畸形型態與一般族群中所觀察到的類似，其中常見的重大畸形為：

- 先天性心臟病，如心房和心室間隔缺損、法洛氏四聯症(tetralogy of Fallot)
- 腎臟異常
- 肌肉骨骼異常

並無群集證據顯示使用 Gilenya 存有特定的先天缺陷。

哺乳期

風險摘要

在哺乳時，fingolimod 會轉移至接受治療的大鼠乳汁中。尚未知是否會分泌於人類乳汁中。由於許多藥品會轉移於人類乳汁中，且 Gilenya 可能引起授乳嬰兒的嚴重不良反應，考量藥品對女性的重要性，決定是否停止哺乳或停藥。

具生育能力的女性和男性

懷孕檢測

開始 Gilenya 治療之前，應確認具有生育能力女性的懷孕狀況。

避孕

開始 Gilenya 治療之前，應告知具有生育能力的女性，於 Gilenya 治療期間及停止治療後 2 個月內，可能對胎兒有潛在的嚴重風險，並需要使用有效的避孕措施。由於停止治療後由體內排除化合物約需要 2 個月的時間[見警語和注意事項]，胎兒的潛在風險可能持續存在，故應在此期間採取避孕措施。

不孕

臨床前試驗資料並未顯示 fingolimod 與生育能力降低的風險上升有關。

兒童 (10 歲以下兒童)

GILENYA 用於治療 10 到 18 歲以下復發型多發性硬化症兒童病人的安全性及療效建立在一項隨機分配及雙盲設計的臨床試驗，此臨床試驗由 215 位病人參與(GILENYA 治療組 n=107；肌肉內注射β-1a 干擾素(IFN)組 n=108)[見臨床試驗(14.2)]。在此對照兒童臨床試驗中，以每日 GILENYA 0.25 毫克或 0.5 毫克治療的兒童病人(10 到 18 歲以下)的安全特性與成年病人的類似。在兒童研究中，接受 GILENYA 治療的病人及以β-1a 干擾素治療的病人癲癇發作率分別為 5.6% 及 0.9%。

建議兒童病人儘可能在開始以 GILENYA 治療之前遵照現行疫苗接種指引完成所有疫苗接種。

Gilenya 於 10 歲以下多發性硬化症兒童病人的安全性及療效尚未建立。

未成年動物毒性資料

在一項幼齡大鼠從斷奶到性成熟每天以口服給予 fingolimod (0.3、1.5 或 7.5 毫克/公斤/天)的研究中，所有使用劑量都導致骨密度改變及持續性的神經行為損傷(聽覺驚嚇改變)。性成熟延緩出現於給予最高劑量的母鼠及給予所有劑量的公鼠。

在給予 fingolimod 之幼齡大鼠出現的骨密度改變，與文獻 S1P 在骨密度平衡中扮演調控角色是一致的。

大鼠從出生到性成熟期間每天以口服給予 fingolimod (0.5 或 5 毫克/公斤/天)時，則可觀察到 2 種劑量均導致 T 細胞依賴性抗體反應有明顯降低，在治療結束後 6-8 週時，此影響仍未完全消除。

整體而言，對未成年動物發育無不良影響的劑量並未確立。

老人

Gilenya 治療多發性硬化症的臨床研究，並未包含足夠人數的 65 歲及以上的老年病人，以確定其反應是否不同於年輕病人。65 歲以上的病人使用 Gilenya 時應小心謹慎，因考量老人肝臟或腎臟功能降低的發生頻率較高，及併發病或併用其他治療藥頻率較高。

肝功能不全

Fingolimod 在重度肝功能不全病人的暴露量會增加一倍，而非 fingolimod-phosphate。重度肝功能不全的病人不可使用本品 [見禁忌症和臨床藥理學]。

輕度至中度肝功能不全病人無需調整劑量。

腎功能不全

在重度腎功能不全的病人，有些 Gilenya 代謝物的血液濃度會升高 (高達 13 倍) [見臨床藥理學]。這些代謝物的毒性尚未充份探討。尚未針對輕度至中度腎功能不全病人測量這些代謝物的血中濃度。

過量

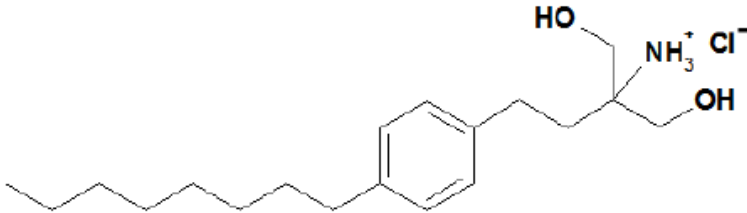
Gilenya 會引發心搏過緩及房室傳導阻斷 (包括完全房室阻斷)。大多數的病人在服用第一劑之後，心跳速率通常會在一小時內開始降低，在 6 小時內降至最低 [見警語及注意事項]。若發生 Gilenya 劑量過量時，在醫療設施內以連續心電圖觀察病人至隔天，並定時測量血壓 [見用法用量]。

血液透析或血漿交換都無法將 fingolimod 排出體外。

藥品敘述

Fingolimod 是一種鞘氨醇 1-磷酸鹽受體調節劑。

Fingolimod 的化學名稱為 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)-ethyl]propane-1,3-diol hydrochloride。結構式如下：



Fingolimod hydrochloride 外觀為白色至幾乎白色的粉末，易溶於水和酒精，可溶於 propylene glycol，分子量為 343.93。每粒 Gilenya 0.25 毫克膠囊含有下列賦形劑：mannitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylbetadex, magnesium stearate, gelatin, titanium dioxide, iron oxide yellow。每粒 Gilenya 0.5 毫克膠囊含有下列賦形劑：gelatin, magnesium stearate, mannitol, titanium dioxide, yellow iron oxide。

臨床藥理學

藥理作用

Fingolimod 是由鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase) 代謝成活性代謝物 fingolimod phosphate。Fingolimod-phosphate 是一種鞘氨醇 1-磷酸鹽 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 受體調節劑，與鞘氨醇 1-磷酸鹽受體 1、3、4、5 結合具有很高的親和力。Fingolimod-phosphate 阻斷淋巴球自淋巴結中移出的能力，減少週邊血的淋巴球數。Fingolimod 對多發性硬化症產生治療作用的機轉未明，但可能和減少淋巴球細胞滲透至中樞神經系統中有關。

藥效動力學

心跳速率和節律

在開始治療時，Fingolimod 會導致心跳速率及房室傳導短暫下降 [見警語及注意事項]。

心跳速率在治療第一天後會逐漸增加，長期治療下，在 1 個月內會回復到基期值。

心臟的自律反應，包括心跳速率的全天性變化 (diurnal variation) 和對運動的反應，不受 fingolimod 治療的影響。

Fingolimod 治療與心輸出量下降不具關聯性。

可能延長 QT 間隔

在一個徹底研究使用 fingolimod 1.25 毫克或 2.5 毫克達穩定狀態與 QT 間隔之間關係的研究發現，fingolimod 具有減緩竇性頻率作用 (negative chronotropic effect)，以 fingolimod 治療會造成 QTc 延長，90% 信賴區間 (CI) 的上限為 14.0 ms。尚無以 fingolimod 治療與 QTc 離值 (絕對值或從基值的改變量) 發生率增加的一致訊號。在多發性硬化症的臨床研究並未發現與臨床相關的 QT 間隔延長，但具有 QT 間隔延長風險的病人並未包括在臨床研究中。

免疫系統

對血液中免疫細胞數的影響

一項試驗中 12 名受試者每日接受 fingolimod 0.5 毫克，在給與第一劑後 4-6 小時內，淋巴球數減少至基值的 60% 左右。每天繼續給藥，兩周內淋巴球數持續下降，降至最低約 500 cells/ μ L 或基值的 30% 左右。一項以 1272 名多發性硬化症病人進行的安慰劑對照臨床研究 (425 人每天接受 fingolimod 0.5 毫克，418 人接受安慰劑)，18% 受試者至少有一次達到低於 200 cells/ μ L 的最低淋巴球數。長期給與 fingolimod 每日 0.5 毫克的劑量會維持低淋巴球數。

長期使用 fingolimod 時，嗜中性白血球計數會輕微降低至基值的 80% 左右。單核白血球不受 fingolimod 的影響。

停止 fingolimod 治療後的幾天內，周邊淋巴球數會明顯增加，而且通常會在 1~2 個月內達到正常。

對抗體反應的影響

在一項以健康受試者進行的穩定狀態、隨機、安慰劑對照設計的研究中，以 IgM 和 IgG 效價來分析鎖孔血藍蛋白 (keyhole limpet Hemocyanin; KLH) 的免疫原性和肺炎鏈球菌多醣體疫苗 (PPV-23) 的免疫。相較於安慰劑，服用 Gilenya 0.5 毫克的受試者，對 KLH 和 PPV 反應之特定抗原 IgM 效價分別降低 91% 和 22%。同樣地，服用 Gilenya 0.5 毫克的受試者相較於安慰劑組，對 KLH 和 PPV 反應之 IgG 效價分別降低 45% 和 50%。以 KLH IgG 增加 4 倍以上的受試者人數計算反應率，Gilenya 0.5 毫克組和安慰劑組相當，但 PPV-23 IgG 則較安慰劑組低 25%。KLH 和 PPV-23 IgM 增加大於 4 倍的人數，Gilenya 0.5 毫克組低於安慰劑組 75% 和 40%。相較於安慰劑組，使用 Gilenya 0.5 毫克的受試者，對 *Candida* 和破傷風類毒素產生皮膚延遲型過敏反應的能力減少約 30%。接受 fingolimod 1.25 毫克者 (高於多發性硬化症的建議治療劑量)，免疫反應下降更多 [見警語及注意事項]。

肺功能

≥5 毫克的單次劑量 fingolimod (十倍的建議劑量) 與劑量相關 (dose-dependent) 的呼吸道阻塞增加情形有關。於一項為期 14 天的臨床研究，每日劑量為 fingolimod 0.5 毫克、1.25 毫克或 5 毫克，並未發現 fingolimod 與缺氧、運動血氧不飽和、或呼吸道對 methacholine 的反應性增加等現象有關。以 fingolimod 治療的受試者，對吸入性 beta 受體作用劑具正常的支氣管擴張反應。

在一項以中度氣喘病人進行為期 14 天的安慰劑對照設計的研究中，Gilenya 0.5 毫克組 (多發性硬化症的建議治療劑量) 未產生影響。接受 fingolimod 1.25 毫克的病人 (劑量高於多發性硬化症的治療劑量)，治療第 10 天，在給藥後 6 小時觀察到平均 FEV1 降低 10%。接受 fingolimod 1.25 毫克的病人，使用短效型 beta 受體作用劑急救用藥的比例增加 5 倍。

藥物動力學

吸收

Fingolimod 達到最高血中濃度的時間 (T_{max}) 為 12 ~ 16 小時。擬似絕對口服生體可用率為 93%。

與食物併服不會改變 fingolimod 或 fingolimod-phosphate 的最高血中濃度 (C_{max}) 或暴露量 (AUC)。因此，服用 Gilenya 時無須考量用餐與否。

每天服藥 1 - 2 個月後會達到穩定狀態血中濃度，且穩定狀態下濃度大約是開始服用第一劑時的 10 倍。

分佈

Fingolimod 大量分佈在紅血球內 (86%)。少量的 fingolimod-phosphate (<17%) 被血球細胞攝入。Fingolimod 及 fingolimod-phosphate 和血漿蛋白結合超過 99.7%。腎功能不全或肝功能不全不會影響 fingolimod 及 fingolimod-phosphate 的蛋白結合率。

Fingolimod 可廣泛分佈至身體組織，其分佈體積約 1,200 ± 260 公升。一項研究於 4 名健康受試者靜脈給與放射線標示的 fingolimod，顯示 fingolimod 會進入腦部。

代謝

Fingolimod 在人體內的生體轉化 (biotransformation) 主要藉由三種路徑：藉由逆性的立體選擇性磷酸化作用變成具藥理活性的 fingolimod-phosphate 之左型鏡像異構物 ((S)-enantiomer)；主要透過細胞色素 P450 中 4F2 同功酶及可能由其他的 CYP4F isoenzymes 進行氧化作用之生體轉化，並進一步藉由脂肪酸降解形成非活性代謝物；及藉由形成不具藥效活性的 fingolimod 非極性神經醯胺 (ceramide) 類似物。

Fingolimod 主要經由人類 CYP4F2 同功酶代謝，少部份經由 CYP2D6、2E1、3A4 和 4F12 代謝。這些同功酶的抑制劑或誘導劑可能會改變 fingolimod 或 fingolimod-phosphate 的暴露量。Fingolimod 的氧化作用涉及多個 CYP 同功酶，顯示使用單一特定的 CYP 同功酶抑制劑對 fingolimod 的代謝不會有明顯的抑制作用。

口服單劑 [¹⁴C]-fingolimod 後，依其對服藥後 0 至 816 小時的濃度-時間曲線下面積 (AUC) 之貢獻度來判斷，在血液中的主要 fingolimod 相關成分為：fingolimod 本身 (23.3%)、fingolimod phosphate (10.3%)、非活性代謝物 [M3 羧酸代謝物 (carboxylic acid metabolite) (8.3%)、M29 神經醯胺代謝物 (ceramide metabolite) (8.9%)、M30 神經醯胺代謝物 (ceramide metabolite) (7.3%)]。

排除

Fingolimod 的血液清除率為 6.3 ± 2.3 L/h，平均擬似末相半衰期 (t_{1/2}) 為 6-9 天。在末相，fingolimod 和 fingolimod phosphate 血中濃度呈現平行下降速度之現象，顯示兩者具相似的半衰期。

在口服後，約 81% 的劑量會以非活性代謝物形式緩慢地排泄至尿液中。Fingolimod 與 fingolimod-phosphate 都不會完整地排泄至尿液中，但卻為糞便排泄的主要組成且兩者含量皆低於投藥量的 2.5%。經過 34 天後，回收尿液中有 89% 的劑量。

線性

每天一劑 fingolimod 0.5 毫克或 1.25 毫克多次給予後，fingolimod 和 fingolimod-phosphate 的濃度明顯與劑量成比例性增加。在兒童病人中，每天一劑 fingolimod 0.25 毫克或 0.5 毫克多次給予後，fingolimod-phosphate 的濃度明顯與劑量成比例性增加。

特殊族群

腎功能不全

重度腎功能不全的病人，fingolimod 的最高血中濃度 (C_{max}) 及暴露量 (AUC) 分別增加 32% 及 43%，fingolimod-phosphate 最高血中濃度 (C_{max}) 及暴露量 (AUC) 分別增加 25% 及 14%，擬似排除半衰期未改變。基於上述結果，Gilenya 0.5 毫克的劑量適用於腎功能不全的病人。兩個代謝物 (M2 和 M3) 的全身性暴露量分別增加 3 倍及 13 倍。這些代謝物的毒性尚未被確認。針對輕度至中度腎功能不全病人的研究尚未進行。

肝功能不全

單劑給與 fingolimod (1 或 5mg)，輕度、中度、或重度肝功能不全 (Child-Pugh class A, B, 和 C) 的受試者，fingolimod 的最高血中濃度 (C_{max}) 並無改變，但暴露量 (AUC) 分別增加 12%、44% 及 103%。重度肝功能不全的病人，fingolimod-phosphate 的最高血中濃度 (C_{max}) 降低 22%，暴露量 (AUC) 增加 38%。尚未在輕度或中度肝功能不全病人進行 fingolimod-phosphate 的藥物動力學評估。Fingolimod 的擬似排除半衰期在輕度肝功能不全的病人沒有改變，而中度至重度肝功能不全的病人會延長約 50%。

重度肝功能不全的病人不可使用本品 [見禁忌症和臨床藥理學]。

輕度至中度肝功能不全病人的劑量無須調整。

兒童

成人和兒童病人的 fingolimod-phosphate 穩定狀態濃度近似。

相較於多發性硬化症(MS)成年病人的 1.35 ng/mL，10 歲到 18 歲以下多發性硬化症(MS)兒童病人的 fingolimod-phosphate (fingolimod-P)濃度中位數為 1.10 ng/mL。

尚未研究 Gilenya 使用於未滿 10 歲兒童病人的安全性和療效。

種族

由於臨床研究計畫中的非白人族裔病人數很少，無法充份評估種族對 fingolimod 與 fingolimod-phosphate 藥物動力學的影響。

性別

性別對 fingolimod 和 fingolimod-phosphate 藥物動力學之作用在臨床上無顯著的影響。

老人

排除的機轉以及群體藥動學評估的結果均顯示老年族群病人無須調整劑量。然而，使用於 65 歲以上病人的臨床經驗有限。

藥物動力學交互作用

Ketoconazole

在每日服用兩次 200 毫克 ketoconazole (一種強效 CYP3A 和 CYP4F 抑制劑) 達穩定狀態下與單一劑量 5 毫克 fingolimod 併服時，會導致 fingolimod 和 fingolimod-phosphate 的濃度-時間曲線下面積(AUC)增加 70%。病人併用 Gilenya 和全身性 ketoconazole 治療時，應嚴密監測，因為發生不良反應的風險更高 [見藥品交互作用]。

Fingolimod 和 fingolimod-phosphate 對併用藥物之代謝產生抑制作用的可能性

混合人類肝臟微粒體與特定代謝探測受質所進行的體外抑制研究顯示，fingolimod 對下列 CYP450 酵素僅具微弱的抑制作用或不具任何抑制作用：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、或 CYP4A9/11。同樣地，fingolimod-phosphate 的濃度高達治療濃度的三次方時，對 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、或 CYP3A4 僅具微弱的抑制作用或不具任何抑制作用。因此，fingolimod 與 fingolimod-phosphate 不太可能會降低主要經由上述細胞色素 CYP450 同功酶代謝作用進行清除之藥物的廓清率。仍未知 fingolimod 是否可能抑制 CYP2C8 及 fingolimod-phosphate 是否可能抑制 CYP2B6。

Fingolimod 和 fingolimod-phosphate 對其本身及/或併用藥物之代謝產生誘導作用的可能性

曾以初級人類肝細胞評估 fingolimod 對人類 CYP3A4、CYP1A2、CYP4F2、和 MDR1 (P-glycoprotein) mRNA 和 CYP3A、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及 CYP4F2 的活性產生誘導作用的可能性。Fingolimod 不會誘導 mRNA 或不同 CYP450 酵素及 MDR1 的活性。因此，一般並不認為 fingolimod 在治療濃度下會對研究的 CYP450 酵素或 MDR1 產生任何具臨床關聯性的誘導作用。Fingolimod-phosphate 誘導 CYP450 同功酶之可能性尚未知。

轉運體

一般並不認為 fingolimod 與 fingolimod-phosphate 會抑制由 OATP1B1、OATP1B3 或 NTCP 進行轉運之併用藥物及/或生物製劑的攝入。同樣地，一般也不認為它們在治療濃度下會抑制由乳癌抗性蛋白 (MXR)、膽鹽輸出幫浦 (BSEP)、多重抗藥性相關蛋白 2 (MRP2) 及 MDR1 所媒介之運輸途徑進行轉運之併用藥物及/或生物製劑的排出。

Cyclosporine

Fingolimod 單次劑量的藥物動力學不會因併用達穩定狀態之 cyclosporine 而改變。而達穩定狀態之 cyclosporine 藥物動力學亦不會因併用 fingolimod 而改變。這些資料顯示，fingolimod 不太可能會降低主要經由 CYP3A4 清除之藥物的廓清率，而 MDR1、MRP2 和 OATP1B1 等轉運體受到強力抑制也不會影響 fingolimod 的動態。

Isoproterenol、atropine、atenolol、和 diltiazem

Fingolimod 與 fingolimod-phosphate 的單次劑量暴露量並不會因併用 isoproterenol 或 atropine 而改變。同樣地，fingolimod 與 fingolimod-phosphate 的單一劑量藥物動力學和 atenolol 及 diltiazem 達穩定狀態之藥物動力學，在 fingolimod 分別併用 atenolol 或 diltiazem 期間仍維持不變。

群體藥物動力學分析

在一項針對多發性硬化症病人所進行的群體藥物動力學評估中，並未發現任何證據顯示 fluoxetine 和 paroxetine (強效型 CYP2D6 抑制劑) 及 carbamazepine (強效型酵素誘導劑) 會對 fingolimod 或 fingolimod-phosphate 的給藥前 (pre-dose) 濃度有顯著影響。此外，下列常見處方藥物也不會對 fingolimod 及 fingolimod-phosphate 的給藥前濃度造成任何具臨床關聯性的影響 (<20%)：baclofen、gabapentin、oxybutynin、amantadine、modafinil、amitriptyline、pregabalin、corticosteroids。

東西方族群之比較

全球第三期臨床試驗中(D2302)有 17 名韓國人及在日本執行的第二期臨床試驗(D1201)有 171 名日本人的療效及安全性資料。這些試驗中的亞洲人療效及安全性資料和全球臨床試驗中的非亞洲人的資料一致。

非臨床毒理學

致癌性、致突變性、生育力損害

Fingolimod 在老鼠和大鼠進行口服致癌性研究。在小鼠，口服給與 fingolimod 劑量 0，0.025，0.25，和 2.5 mg/kg/day 達 2 年，在中高劑量下，雄鼠及雌鼠惡性淋巴瘤的發生率增加。最低試驗劑量 (0.025 mg/kg/day) 以體表面積計算 (mg/m²)，低於人類的建議治療劑量每天 0.5 毫克。在大鼠，口服給與 fingolimod 劑量 0，0.05，0.15，0.5 和 2.5 mg/kg/day，腫瘤發生率未增加。最高試驗劑量 (2.5 mg/kg/day) 以 mg/m² 計算，約為人類建議治療劑量的 50 倍。

在一系列的體外試驗 (Ames、小鼠淋巴瘤 thymidine kinase、哺乳動物細胞染色體畸變) 和體內試驗 (小鼠和大鼠微核試驗)，fingolimod 的分析結果均呈陰性。

在雄性及雌性大老鼠交配前及交配期間，口服給與 fingolimod (0，1，3，和 10 mg/kg/day)，持續至第 7 天雌鼠懷孕，最高試驗劑量 (10 mg/kg/day) 未發現對生育力的影響，此劑量以 mg/m² 計算，約為人類建議治療劑量的 200 倍。

未成年動物試驗

二項幼齡大鼠毒性試驗的結果顯示些微作用於骨密度、持續性神經行為損傷、性成熟延遲，以及以鎖孔血藍蛋白(KLH)重複刺激後的免疫反應降低。整體而言，fingolimod 使用於幼齡大鼠的治療相關效應與接受相似劑量的成年大鼠相當，但幼齡大鼠並未發生肺部平滑肌肥大。幼齡動物的未觀察到不良影響的劑量(NOEL)主要是依據 fingolimod 對於體重或攝食量的非特定作用而定，而非取決於明顯的毒性作用。

動物毒理學和/或藥理學

在兩種不同品系大鼠、狗和猴子觀察到肺毒性。主要的發現包括肺重量增加，和平滑肌增生、肺泡過度擴張，及/或膠原蛋白增加有關。所有種類的動物在解剖檢查時，均觀察到肺塌陷不足或無塌陷，一般伴有微觀的變化。大老鼠和猴子在長期研究中，所有口服試驗劑量都觀察到肺毒性。大鼠最低試驗劑量 (0.05 mg/kg/day 在 2 年的致癌性研究) 和猴子的最低試驗劑量 (0.5 mg/kg/day 在 39 週的毒性研究)，以 mg/m² 計算，分別相當於人類建議治療劑量的 20 倍。於猴子的 52 週口服研究中，在 3 和 10 mg/kg/day 劑量下，觀察到與併用 ketamine 產生的呼吸窘迫；受影響最大的動物出現缺氧現象而需要給與氧氣。因 ketamine 一般和呼吸抑制無關，此作用為 fingolimod 所引起。接下來的大鼠試驗中，ketamine 顯示會加強 fingolimod 的支氣管收縮作用。尚未知在人類是否有相關的發現。

臨床研究

Gilenya 的療效已在 2 項針對復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 成人病人每日投予 Gilenya 0.5 毫克和 1.25 毫克的研究中獲得證實。這兩項研究所收錄的病人都曾在隨機分組前 2 年期間經歷過至少 2 次臨床復發事件，或是在隨機分組前 1 年期間經歷過至少 1 次臨床復發事件研究，且病人的擴展殘疾狀況分數 (Expanded Disability Status Score, EDSS) 介於 0 和 5.5。另一項在相同病人族群的研究，在 Gilenya 上市後完成。

研究 1：Study D2301 (FREEDOMS 研究)

研究 1 是一項針對先前至少三個月未接受任何 β 干擾素 (interferon-beta) 或 glatiramer acetate 治療，或在先前至少六個月內未接受 natalizumab 治療的復發型多發性硬化症病人所進行為期二年期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的臨床研究。在篩檢時進行神經學評估、之後每 3 個月評估一次，並於疑似復發時再進行評估一次。於篩檢時、第 6 個月、第 12 個月和第 24 個月進行核磁共振造影 (MRI)。主要評估終點指標為年度復發率。

受試者中位年齡為 37 歲，罹病時間中位數為 6.7 年，基期擴展殘疾狀況分數 (EDSS) 中位數為 2.0。受試者被隨機分配到以 Gilenya 0.5 毫克 (425 位)、1.25 毫克 (429 位) 或安慰劑 (418 位) 治療長達二十四個月。使用研究藥物的中位時間分別為 Gilenya 0.5 毫克為 717 天，Gilenya 1.25 毫克為 715 天，以及安慰劑為 719 天。

接受 Gilenya 治療的病人，其年度復發率明顯低於接受安慰劑組的病人。次要評估終點指標為出現 3 個月確證殘疾惡化現象的時間，評估標準為擴展殘疾狀況分數 (EDSS) 比基期增加至少 1 分 (基期擴展殘疾狀況分數為 5.5 的受試者增加 0.5 分)，並維持 3 個月。相較於安慰劑，Gilenya 治療可明顯延緩「3 個月確證殘疾惡化現象」的發生時間。1.25 毫克劑量相較於 0.5 毫克劑量，未顯示額外效益。研究結果如表 3 及圖 1。

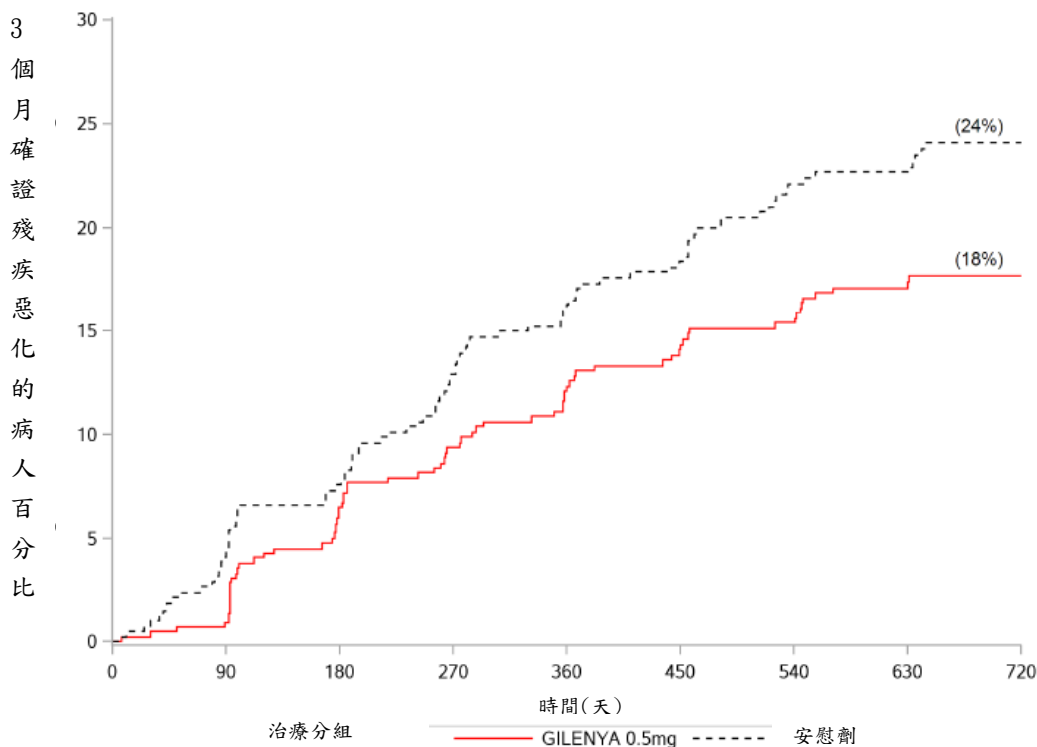
表 3 研究 1 的臨床及 MRI 結果

	Gilenya 0.5 毫克 N=425	安慰劑 N=418	P 值
臨床評估終點指標			
年復發率(主要評估終點)	0.18	0.40	<0.001
無復發的病人百分比	70%	46%	<0.001
殘疾惡化的危險比(hazard ratio)* (95%信賴區間)	0.70 (0.52, 0.96)	0.02	0.02
MRI 評估終點			
24 個月後新發生的或最近擴大的 T2 病灶平均數 (中位數)	2.5 (0)	9.8 (5.0)	<0.001
第 24 個月 T1 病灶平均數(中位數)	0.2 (0)	1.1 (0)	<0.001

所有的臨床評估終點指標分析皆為意圖治療(ITT)群體分析。使用可評估的資料集進行磁振造影分析。

*危險比(Hazard ratio)為預估 Gilenya 和安慰劑比較，發生殘疾惡化的相對危險率。

圖 1 研究 1 出現 3 個月確證殘疾惡化現象的時間(ITT 族群)



完成研究 1 的病人可選擇進入給藥劑量盲性設計的延伸期試驗(Study D2301E1)。核心試驗中的 920 名病人進入延伸期試驗，且全都接受 fingolimod 治療(331 名病人使用 0.5mg 的劑量繼續治療，289 名病人使用 1.25mg 的劑量繼續治療，155 名病人由安慰劑組轉換至 0.5mg 組，145 名病人由安慰劑組轉換至 1.25mg 組)。延伸期試驗有 811 名病人(88.2%)追蹤至少 18 個月。累計最長 fingolimod 0.5mg 治療期間(核心試驗+延伸期)為 1782 天。

在延伸期試驗的第 24 個月，核心試驗的安慰劑組病人在改以 fingolimod 0.5mg 治療後，年復發率降低 55% (年復發率比為 0.45，信賴區間為 0.32-0.62， $p < 0.001$)。核心試驗的 fingolimod 0.5mg 治療組病人，在延伸期試驗的年復發率持續降低(延伸期試驗的年復發率 0.10)。

研究 2：Study D2309 (FREEDOMS II 研究)

研究 2 的試驗設計和研究 1 類似，是一項針對先前至少三個月未接受任何 β 干擾素(interferon-beta)或 glatiramer acetate 治療，或在先前至少六個月內未接受 natalizumab 治療的復發型多發性硬化症病人所進行為期二年、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的 III 期臨床研究。在篩檢時進行神經學評估、之後每 3 個月評估一次，並於疑似復發時再進行評估一次。於篩檢時、第 6 個月、第 12 個月和第 24 個月進行核磁共振造影(MRI)。主要終點指標為年度復發率。

年齡中位數為 40.5 歲，罹病時間中位數為 8.9 年，基期擴展殘疾狀況分數(EDSS score)中位數為 2.5。病人隨機分配至 Gilenya 0.5mg 治療組(n=358)，Gilenya 1.25mg 治療組(n=370)或安慰劑組(n=355)，治療達 24 個月。

藥品治療的中位時間，0.5mg 組為 719 天，安慰劑組為 719 天。隨機分配至 1.25mg 治療組的病人，在 Study D2301 試驗結果出來後，並確認較低劑量顯示較佳的效益/風險資料時，轉換至 fingolimod 0.5mg 治療組。此劑量治療組有 113 名病人(30.5%)轉換治療劑量，此組使用 fingolimod 1.25mg 治療時間中位數為 496.1 天，使用 fingolimod 0.5mg 治療時間中位數為 209.8 天。

以 Gilenya 治療的病人，年復發率明顯低於安慰劑組病人。第一項重要的次要評估指標為相較於基線的腦部體積變化。以 Gilenya 治療的病人，腦部體積的減少明顯低於安慰劑組病人。其他重要的次要評估指標為出現 3 個月確證殘疾惡化現象的時間，評估標準為擴展殘疾狀況分數(EDSS)比基線增加至少 1 分(基期擴展殘疾狀況分數為 5.5 的受試者增加 0.5 分)，並維持 3 個月。Gilenya 組和安慰劑組發生殘疾惡化的風險無顯著統計上差異。

試驗結果如表 4 和圖 2。

表 4 研究 2 (Study FREEDOMS II 研究)之臨床和磁共振造影結果

	Gilenya 0.5 毫克	安慰劑
臨床終點指標	N=358	N=355
年度復發率(主要終點指標)	0.21	0.40
	($p < 0.001^*$)	
相對降低比例(百分比)	48	
持續 24 個月未復發的受試者百分比	71.5%	52.7%
	($p < 0.001^*$)	
殘疾惡化風險**		
危險比(95%信賴區間)	0.83 (0.61, 1.12)	
(經 3 個月確證)	($p = 0.227$)	
危險比(95%信賴區間)	0.72 (0.48, 1.07)	
(經 6 個月確證)	($p = 0.113$)	

磁振造影終點指標	Gilenya 0.5 毫克	安慰劑
腦部體積變化百分比	n=266	n=249
24 個月的變化百分比中位數(平均數)	-0.7 (-0.9) (p<0.001*)	-1.0 (-1.3)
新發生或最近擴大的 T2 病灶數	N=264	N=251
24 個月中位數(平均數)	0.0 (2.3) (p<0.001*)	4.0 (8.9)
Gd 增強的病灶數	n=269 (第 24 個月)	n=256 (第 24 個月)
中位數(平均數)		
第 6 個月	0.0 (0.2)	0.0 (1.1)
第 12 個月	0.0 (0.2)	0.0 (1.3)
第 24 個月	0.0 (0.4)	0.0 (1.2)

(p<0.001* at each timepoint)

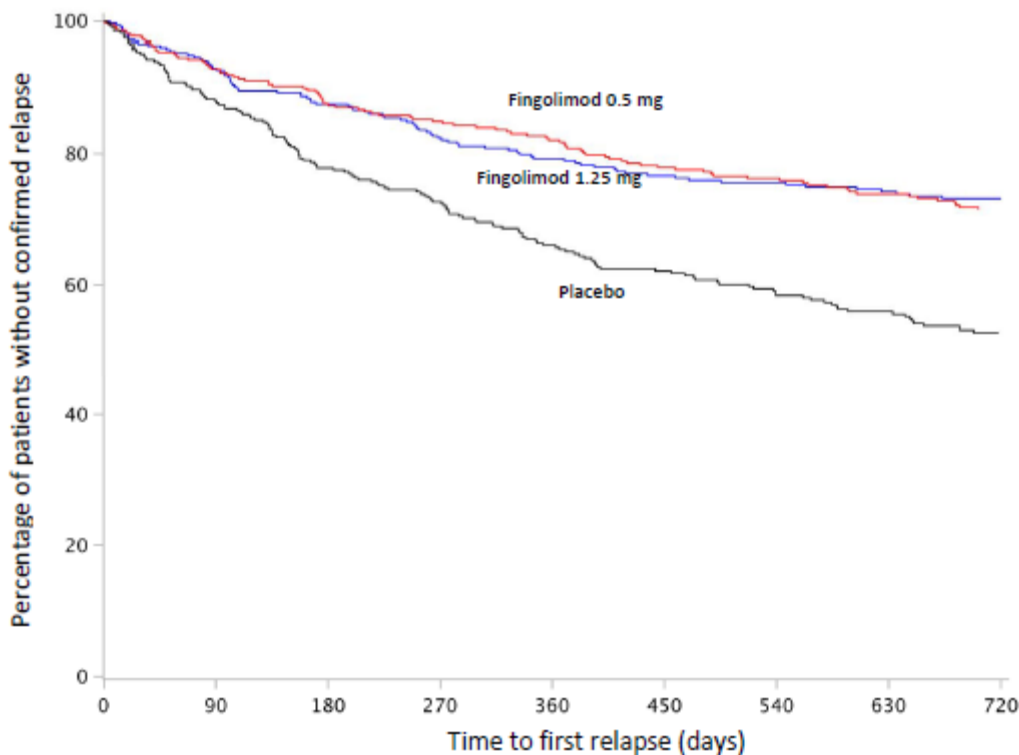
所有的臨床療效指標分析皆為意圖治療(ITT)群體分析。使用可評估的資料集進行磁振造影分析。

*顯示以 0.05 的顯著水準作雙尾檢定，與安慰劑相比達統計顯著性。

p 值判定：變項(治療、國家、最近 2 年內的復發次數、基期 EDSS)經校正後，以負二項迴歸模型分析總年度復發率；變項(治療、國家、最近 2 年內的復發次數、基期 EDSS)經校正後，採用邏輯迴歸模型分析「持續未復發的受試者比例」；變項(治療、國家、基期 EDSS、年齡)經校正後，以 Cox 比例風險模型分析「3 個月/6 個月確證殘疾惡化的時間」；變項(治療、國家)經校正後，以負二項迴歸模型分析新(最近)擴大的 T2 病灶數；變項(治療、國家、基期 Gd 增強的病灶數)經校正後，採用排序的共變數分析(ANCOVA)來分析「Gd 增強的病灶數」；變項(治療、國家、基期之對應值)經校正後，採用排序 ANCOVA 分析「病灶及腦部體積的變化比例」。

**額外分析顯示基期 EDSS=0 的次組病人有偽陽性惡化(false positive progressions)，導致整體族群無顯著差異。EDSS >0 的病人(n=651，91.3%的試驗族群)，殘疾惡化率在 fingolimod 0.5mg 治療組較於安慰劑組低，並具臨床相關性及統計上之顯著差異(HR= 0.70，CI=0.50~0.98，p=0.040)，與 FREEDOMS 研究結果一致。

圖 2 研究 2 中，從第一次確認復發的時間至治療第二十四個月的 Kaplan-Meier 圖(ITT 族群)



研究 3：Study D2302 (TRANSFORMS 研究)

研究 3 是一項針對先前六個月未曾使用 natalizumab 的復發型多發性硬化症病人為期一年、隨機分配、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照的臨床研究。在隨機分配之前，曾接受 β 干擾素或 glatiramer acetate 治療者可參加研究。

在篩檢期、每隔 3 個月及疑似復發時，都會進行神經學評估。在篩檢期及第 12 個月時會以磁振造影 (MRI) 進行評估。

受試者的中位年齡為 36 歲，中位罹病時間為 5.9 年，基期擴展殘疾狀況分數 (EDSS) 中位數為 2.0。病人以隨機分組分別使用 Gilenya 0.5 毫克 (431 位)、1.25 毫克 (426 位) 或每週以肌肉注射投予 30 微克 β -1a 干擾素 (435 位) 進行長達十二個月。而使用研究藥物的中位時間分別為 Gilenya 0.5 毫克為 365 天，Gilenya 1.25 毫克為 354 天， β -1a 干擾素肌肉注射為 361 天。

接受 Gilenya 治療的病人，其年度復發率明顯低於以肌肉注射 β -1a 干擾素病人。次要評估終點指標為新發生或最近擴大的 T2 病灶數，以及 3 個月確證殘疾惡化現象的時間，其評量方式為擴展殘疾狀況分數比基期增加至少 1 分 (基期擴展殘疾狀況分數為 5.5 的受試者增加 0.5 分)，並維持 3 個月。接受 Gilenya 治療的病人，其新發生或最近擴大的 T2 病灶數明顯少於以肌肉注射 β -1a 干擾素的病人。在「3 個月確證殘疾惡化的時間」方面，Gilenya 與 β -1a 干擾素兩組在第一年並無顯著差異。

而 Gilenya 1.25 毫克並未比 0.5 毫克有額外的效益。研究結果如表 5。

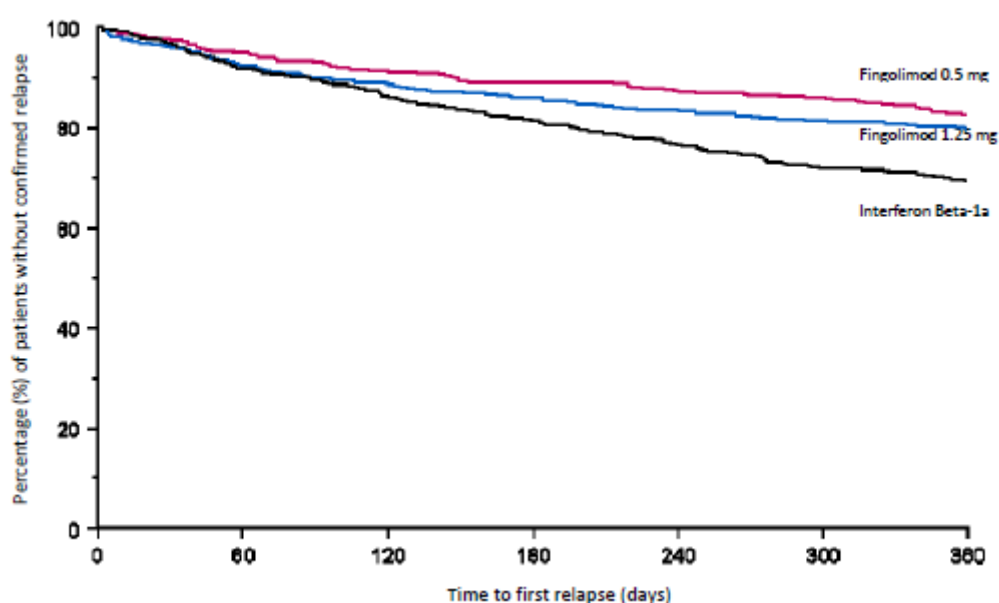
表 5 研究 3 的臨床及 MRI 結果

	Gilenya 0.5 毫克 N=429	β -1a 干擾素肌肉注射 30 微克 N=418	p 值
臨床評估終點指標			
年復發率(主要評估終點)	0.16	0.33	<0.001
無復發的病人百分比	83%	70%	<0.001
殘疾惡化的危險比(hazard ratio)* (95%信賴區間)	0.71 (0.42, 1.21)		0.21
MRI 評估終點			
12 個月後新發生的或最近擴大的 T2 病灶平均數 (中位數)	1.6 (0)	2.6 (1.0)	0.002
第 12 個月 T1 病灶平均數(中位數)	0.2 (0)	0.5 (0)	<0.001

所有的臨床評估終點指標分析皆為意圖治療(ITT)群體分析。使用可評估的資料集進行磁振造影分析。

*危險比(Hazard ratio)為預估 Gilenya 和安慰劑比較，發生殘疾惡化的相對危險率。

圖 3 研究 3- 確認第一次復發的時間至治療第十二個月的 Kaplan-Meier 圖 (ITT 族群)



完成研究 3 的病人可選擇進入給藥劑量盲性設計的延伸期試驗(Study D2302E1)。核心試驗中的 1030 名病人進入延伸期試驗，且全都接受 fingolimod 治療(356 名病人使用 0.5mg 的劑量繼續治療，330 名病人使用 1.25mg 的劑量繼續治療，167 名病人由 beta-1a 干擾素轉換至 0.5mg 組，174 名病人由 beta-1a 干擾素轉換至 1.25mg 組，其中，有 3 名未用藥)。延伸期試驗有 882 名病人(85.9%)追蹤至少 12 個月。累計最長 fingolimod 0.5mg 治療期間(核心試驗+延伸期)為 1594 天。

在延伸期試驗的第 12 個月，核心試驗中接受肌肉注射 beta-1a 干擾素的病人在改以 fingolimod 0.5mg 治療後，年復發率降低 30% (年復發率比為 0.70，p=0.06)。合併核心試驗和延伸試驗的結果，核心試驗的 fingolimod 0.5mg 治療組病人的年復發率最低(第 24 個月的年復發率為 0.18)。

研究 1 和研究 3 兩個臨床研究整合分析的結果顯示：在依性別、年齡、先前的多發性硬化症治療、以及基期的疾病活動度或殘疾程度區分的子研究群(subgroup)，研究年度復發率都比對照組低，且結果一致並具統計意義。

另一項研究(研究 D1201)為第二期安慰劑對照，隨機分配，雙盲，平行分組的試驗設計，於日本對復發性多發性硬化症病人進行的臨床研究(共有 171 人)，每日給與一次 fingolimod 0.5 毫克、1.25 毫克、或安慰劑治療 6 個月。在治療第 3 個月及第 6 個月，以 Gd 造影劑檢查，fingolimod 0.5 毫克組及安慰劑組病人無病灶的比例略述如下表。相較於安慰劑組，fingolimod 0.5 毫克病人在第 3 及第 6 個月 Gd 造影劑檢查結果無病灶發生的病人比例較高，且具有統計上的差異。

表 6 第 3 及第 6 個月 Gd 造影劑檢查無病灶的病人比例 (mFAS)

	安慰劑組	0.5 毫克組
Gd 造影劑檢查無病灶的病人比例(基值) a)	57.9% (33/57 名病人)	57.9% (33/57 名病人)
第 3 及第 6 個月 Gd 造影劑檢查無病灶的病人比例	40.4% (21/52 名病人)	70.0% (35/50 名病人)
Odds ratio [95% CI] b)		3.628 [1.504, 8.753]
P value b)		0.004

a) 隨機分配之病人

b) 以治療組為因子，基期的 Gd 造影劑檢查病灶數為共變數，進行邏輯回歸分析。

副作用

在日本以多發性硬化症病人執行的臨床研究，161 名接受 Gilenya 0.5 毫克或 1.25 毫克一天一次治療的病人中，有 140 例 (87.0%) 通報不良反應，包括臨床檢查值異常的副作用。最常見的不良反應為肝功能檢查值異常 50 例 (31.1%)，鼻咽炎 45 例 (28.0%)，心搏過緩 18 例 (11.2%)，白血球減少 16 例 (9.9%)。

有關 10 歲以上兒童病人的試驗 D2311 (PARADIGMS)

試驗 D2311 (PARADIGMS) 為一項雙盲、隨機分配、活性藥物對照、平行分組、多中心試驗，採達 24 個月的彈性期間，目的為評估 fingolimod 相較於 β -1a 干擾素使用於 10 至未滿 18 歲 MS 兒童病人的療效和安全性。允許曾接受 β 干擾素、dimethyl fumarate 或 glatiramer acetate 治療直至隨機分配前。神經學評估執行於篩檢期、每 3 個月及疑似復發時。MRI 評估於篩檢期進行，並於試驗期間每 6 個月進行一次。主要療效指標為年復發率。

年齡中位數為 16 歲，自初次出現症狀以來的疾病期間中位數為 1.5 年，且基期 EDSS 分數中位數為 1.5。將病人隨機分配至 fingolimod 或 β -1a 干擾素肌肉注射，每週一次，達 24 個月。試驗藥物治療時間中位數在 fingolimod 組為 634 天和在 β -1a 干擾素組為 547 天。

Fingolimod 組病人的年復發率，顯著低於 β -1a 干擾素組病人 (ARR 相對降低 81.9%)。關鍵次要療效指標為截至 24 個月年度新發生或最近擴大的 T2 病灶數，fingolimod 組病人也顯著低於 β -1a 干擾素組病人，同樣可見於掃描顯示直至第 24 個月的 Gd 增強 T1 病灶數。Fingolimod 也顯著降低自基期至第 24 個月的腦部萎縮年發生率。

本試驗的結果提供於表 7、圖 4。

表 7 試驗 PARADIGMS 的臨床和 MRI 結果

	Fingolimod 0.25 毫克或 0.5 毫克 N=107	β -1a 干擾素肌肉注射 30 微克 N=107#
臨床療效指標		
年復發率(主要療效指標)	0.122 (p<0.001*)	0.675
相對降低比例(百分比)	81.9	
持續 24 個月未復發的病人百分比	85.7 (p<0.001*)	38.8
MRI 療效指標		
新發生或最近擴大的 T2 病灶的年數量		
調整後平均值	4.393 (p<0.001*)	9.269
相對降低(百分比)	52.6	
掃描顯示直至第 24 個月的 Gd 增強 T1 病灶數		
調整後平均值	0.436 (p<0.001*)	1.282
相對降低(百分比)	66.0	
自基期至第 24 個月的腦部萎縮年發生率		
最小平方平均值	-0.48 (p=0.014*)	-0.80

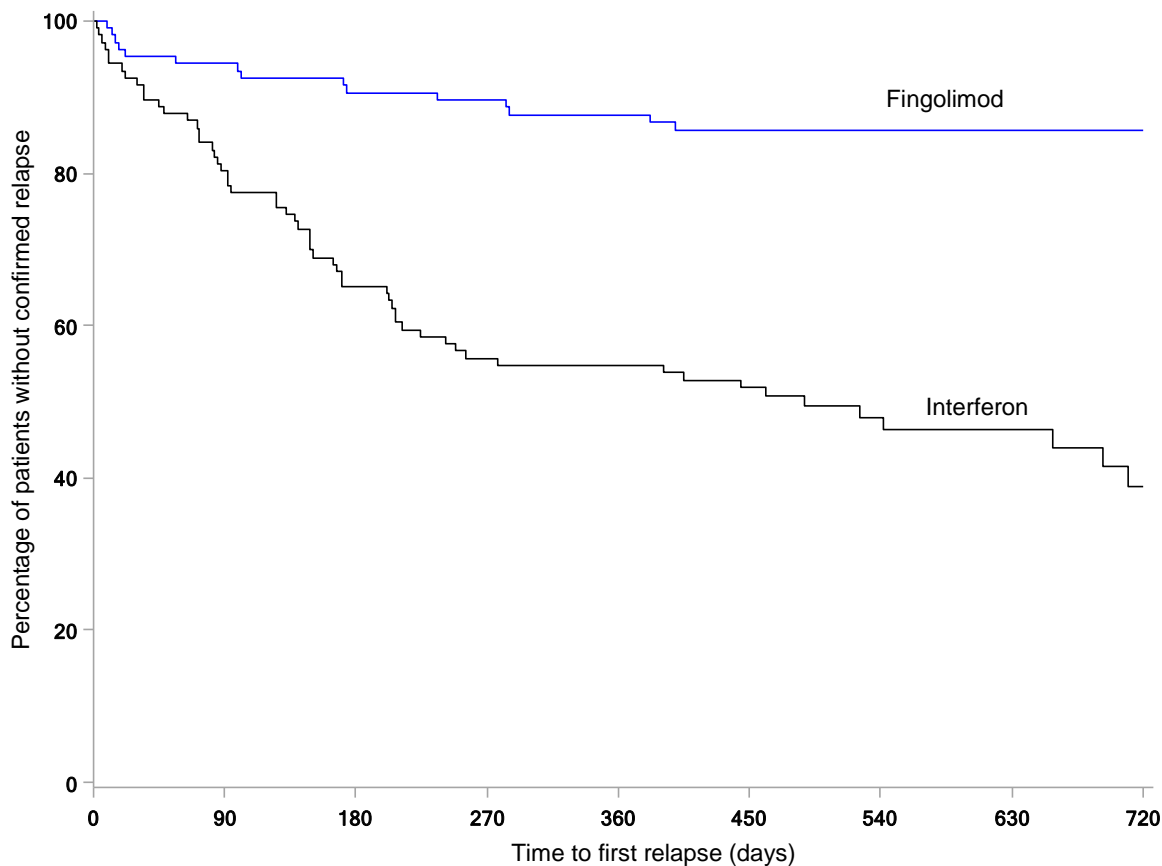
所有的臨床終點指標分析皆為全分析集(full analysis set)。使用可評估的資料集進行磁振造影分析。

一位病人經隨機分配至 β -1a 干擾素肌肉注射 30 微克，每週一次，但無法吞服雙盲藥物而停止參與試驗。已將此位病人自全分析集和安全性集排除。

*顯示以 0.05 的顯著水準作雙尾檢定，與 β -1a 干擾素肌肉注射相比達統計顯著性。

p 值判定：依據治療、區域、青春狀態(互動語音回覆系統 IVRS 的分層因子)和最近 2 年內復發數(偏移調整項：參與試驗的時間)校正後，以負二項迴歸模型分析累積 ARR；依據 Kaplan-Meier 估計值的維持無復發病人百分比；依據治療、區域、青春狀態(互動語音回覆系統 IVRS 的分層因子)和最近 2 年內復發數校正後，以 Cox 比例危險模型分析的失能惡化風險；依據治療、區域、青春狀態(互動語音回覆系統 IVRS 的分層因子)和基期 T2 病灶數(偏移調整項：參與試驗的時間)校正後，以負二項迴歸模型分析新發生/最近擴大 T2 病灶的年數量；以試驗期間所有排定基期後 MRI 掃描的累積 T1 Gd 增強病灶數作為反應變項，依據治療、區域、青春狀態(互動語音回覆系統 IVRS 的分層因子)和基期 T1 Gd 增強病灶數(偏移調整項：MRI 掃描數)校正後，以負二項迴歸模型分析掃描顯示的 Gd 增強病灶數；以及依據治療、區域、青春狀態(互動語音回覆系統 IVRS 的分層因子)和基期全腦容量校正後，以 ANCOVA 模型分析腦部萎縮的年發生率。

圖 4 試驗 PARADIGMS - 第一次復發確證的時間至治療第 24 個月的 Kaplan-Meier 圖(全分析集)



藥品外觀及儲存

Gilenya 0.25 毫克膠囊為象牙白色不透明的膠囊體及膠囊帽，膠囊帽上印有“FTY 0.25 mg”的字樣，膠囊體上印有一圈黑色的線條。

Gilenya 0.5 毫克膠囊為白色不透明的膠囊體及亮黃色的膠囊帽，膠囊帽上印有“FTY 0.5 mg”的字樣，膠囊體上印有二圈黃色的線條。

鋁箔盒裝。

儲存於 30°C 以下。

超過盒外標示「EXP」的有效期限，請勿使用 Gilenya。

Gilenya 應置於兒童拿不到的地方。

告知病人資訊

效益及風險

摘要告知病人 Gilenya 治療可能的效益和風險。告知病人依照處方每日口服一粒 Gilenya。告知病人未和處方的醫師討論前，不可擅自停藥。

對心臟的影響

告知病人在開始使用 Gilenya 治療時，會短暫降低心跳速率。通知病人在服用第一劑時，需要留在醫師的診間或其他醫療設施觀察至少 6 小時。建議病人若 Gilenya 停藥超過 14 天，可能會發生類似和開始治療時對心臟產生的作用，重新開始治時可能需要觀察至少 6 小時。若治療最初 2 週內若停藥超過 1 天以上，或治療後的第 3 週和第 4 週，停藥超過 7 天時，重新開始治療時會採取相同的監測方法。

感染風險

告知病人接受 Gilenya 治療時較容易感染，若發生任何感染症狀時，應告知醫師。建議病人在接受 Gilenya 治療期間，及停藥 2 個月內，應避免接種疫苗。建議未曾接種水痘疫苗的病人，在開始使用 Gilenya 治療前，考慮先行接種水痘疫苗。

黃斑部水腫

告知病人 Gilenya 可能引起黃斑部水腫，若視力有任何變化時，應和醫師連絡。告知病人若患有糖尿病，或曾有葡萄膜炎病史者，發生黃斑部水腫的風險會增加。

對呼吸道的影響

告知病人若發生呼吸困難，或症狀惡化時，應連絡醫師。

對肝臟的影響

告知病人 Gilenya 可能增加肝臟的酵素。告知病人若發生不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振、或黃疸及/或深色尿液時，應連絡醫師。

對胎兒的風險

告知病人，依據動物試驗結果，Gilenya 可能對胎兒造成傷害。與育齡婦女病人商談是否已懷孕、可能懷孕、或準備懷孕。建議育齡婦女在 Gilenya 治療期間及停藥 2 個月內，要採取有效的避孕措施。告知病人若發現懷孕時，應立即通知醫師。

Gilenya 停藥後的持續作用

告知病人在服用最後一劑後 2 個月，Gilenya 仍存在血中並持續作用，包括降低血中淋巴球數目。

成品製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

二級包裝廠：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 2 號 8 樓

Information issued: USPI 09-May-2012 & Apr-2014, EMA SmPC Sep-2014, JPPI Mar-2012, IPL-07Nov2017, USPI 11-May-2018, IPL-08-Jan-2019, IPL-06-Jun-2019

TFDA: 1070006250, 1091401306, 1086817662

TWI- 220420