美芬太 0.25 毫克膜衣錠

衛部罕藥輸字第 000065 號

Mayzent 0.25mg film coated tablets

美芬太 2 毫克膜衣錠

衛部罕藥輸字第 000064 號

Mayzent 2mg film coated tablets

選擇性免疫抑制劑。

1 適應症

成人次發進展型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)。

2 用法用量

2.1 使用 MAYZENT 首劑前的評估

開始 MAYZENT 治療前，應評估下列項目：

<u>CYP2C9 基因型判定</u>

檢驗病人的 CYP2C9 變異性(variants)判定 CYP2C9 基因型，以調整 MAYZENT 的維持劑量。CYP2C9*3*3 基因型的病人不可使用 MAYZENT。*[請見用法用量(2.2)、禁忌症(4)、使用於特殊族群(8.6)及臨床藥理學(12.5)]*。

<u>全血球計數</u>

執行全血球計數(CBC)檢查。淋巴球數過低的病人須降低 MAYZENT 的維持劑量，並審慎評估使用 MAYZENT 的風險與效益*[請見警語與注意事項(5.1)]*。

<u>眼科評估</u>

執行眼底評估(包括黃斑部)*[請見警語與注意事項(5.2)]*。

<u>心臟評估</u>

執行心電圖(ECG)檢查，判定是否有既存的傳導異常。若病人有某些既存病況，建議審慎評估使用 MAYZENT 的風險與效益，於開始用藥前先會診心臟專科醫師，並須執行第一劑監測。MAYZENT 禁止使用於患有某些既存心血管疾病的病人*[請見用法用量(2.3)、禁忌症(4)和警語與注意事項(5.3)]*。

請確認病人是否正使用已知有多發性心室性心律不整(torsades de pointes)風險而會導致 QTc 間期延長、減緩心跳或房室(AV)傳導速度的藥物，併用 MAYZENT 可能會加重上述影響，應會診心臟專科醫師，判斷開始治療期間最為適當的監測策略*[請見藥物交互作用(7.2, 7.3)]*。

<u>目前或先前用藥</u>

若病人正在接受抗腫瘤藥物治療、免疫抑制劑或免疫調節療法，或者過去曾有使用這些藥物的病史，請在開始 MAYZENT 治療前事先考量可能會有預期外的免疫抑制加成作用*[請見警語與注意事項(5.1)和藥物交互作用(7.1)]*。

<u>注射疫苗</u>

開始 MAYZENT 治療前先檢測病人對水痘帶狀疱疹病毒(VZV)的抗體；建議於開始 MAYZENT 治療前對抗體陰性病人接種 VZV 疫苗*[請見警語與注意事項(5.1)]*。

<u>肝功能檢測</u>

執行肝功能檢測(包括轉胺酶與膽紅素)。對於肝功能不全的病人，應審慎評估使用 MAYZENT 的風險與效益，並密切

追蹤肝功能與臨床表徵。若出現肝損傷之徵兆，應停止使用 MAYZENT *[請見警語與注意事項(5.5)]*。

2.2 CYP2C9 不同基因型之病人的建議劑量

CYP2C9*3*3基因型的病人不可使用Mayzent *[請見禁忌症(3)及臨床藥理學(12.5)]*。

CYP2C9*2*3 或 *1*3基因型病人的建議維持劑量為一天一次口服1mg (0.25mg 4錠) *[請見臨床藥理學(12.5)]*。

其他CYP2C9基因型(除了CYP2C9*3*3)病人的建議維持劑量為一天一次口服2mg。

不可以8顆0.25mg產品取代1顆2mg產品。

在MAYZENT劑量調升期間若漏掉任一劑調整劑量(titration dose)，須重新開始劑量調升療程 (見表1)。如果在MAYZENT治療維持期間(maintenance phase)中斷連續4天以上，應使用新的劑量調整藥盒(titration pack)重新開始治療(見表1)。

起始治療劑量之調整

使用劑量調整藥盒(titration pack)開始總共5天的劑量調升療程，在劑量調升的第1天與第2天口服0.25mg，接著第3天口服0.5mg、第4天口服0.75mg、第5天口服1.25mg，從而在第6天達到病人的處方維持劑量(見表1)。Mayzent為一天服用一次。

在治療開始的首6天，每日建議劑量應在早晨服用，隨食物併用或不與食物併用皆可。

表 1 劑量調整至達到維持劑量之療程(維持劑量須依照CYP2C9基因型調整)

調整期程	調整劑量	劑量調整方式	劑量
第1天	0.25 mg	1 x 0.25 mg	**調整期 (TITRATION)**
第2天	0.25 mg	1 x 0.25 mg	
第3天	0.5 mg	2 x 0.25 mg	
第4天	0.75 mg	3 x 0.25 mg	
第5天	1.25 mg	5 x 0.25 mg	
第6天	2 mg[1]	1 x 2 mg[1]	**維持期 (MAINTENANCE)**
[1]對於CYP2C9*2*3 或 *1*3基因型的病人建議維持劑量為一天一次1mg (0.25mg 4錠) (*請見上方與CYP2C9基因型(8.6)及藥物基因體學(12.5)*)。在第5天額外的0.25mg不影響病人安全。			

2.3 具有某些既存心臟病況的病人須做第一劑監測

由於開始MAYZENT治療會導致心跳(HR)下降，建議有實性心搏過緩[HR低於每分鐘55下(bpm)]、第一或第二度[Mobitz第Ⅰ型] 房室傳導阻斷，或是有心肌梗塞或心臟衰竭病史的病人，應做第一劑監測至少 6 小時*[請見警語與注意事項(5.3)與臨床藥理學(12.2)]*。

<u>第一劑 6 小時監測</u>

使用 MAYZENT 第一劑的地點，應具有能適當處置症狀性心搏過緩的設備。服用第一劑後的 6 小時內，每小時監測病人的脈搏與血壓，觀察有無心搏過緩的徵象與症狀。第 1 天觀察期結束時，取得這些病人的心電圖(ECG)結果。

<u>6 小時監測期後的額外監測</u>

如果經過 6 小時監測後有下列任何異常(即使並無症狀)，應持續監測直到異常解除：

- 用藥 6 小時後的心跳低於每分鐘 45 下(bpm)。
- 用藥 6 小時後的心跳為給藥後的最低心跳數值(尚未回升)，代表對心臟的藥效學作用尚未達到最大值。
- 用藥 6 小時後心電圖(ECG)顯示新出現的第 2 級以上房室傳導阻斷。

若用藥後出現心搏過緩、緩慢性心律不整(bradyarrhythmia)、傳導異常相關症狀、用藥後 6 小時心電圖(ECG)顯示新出現的第 2 級以上房室傳導阻斷或 QTc 間期大於或等於 500 msec，則須執行適當處置並持續監測心電圖(ECG)與生命徵象，即使無需藥物治療，仍應保持監測直到症狀解除；若需要藥物治療，則繼續夜間監測(monitoring overnight)至隔日，並在服用第二劑後，重做一次 6 小時監測。

若考慮以 MAYZENT 治療下列任一情況的病人，應照會心臟專科醫師的意見，判斷開始治療期間最為適當的監測策略(可能包括夜間監測)：

- 具有既存的心臟與腦血管病況*[請見警語與注意事項(5.3)]*。
- 用藥前或 6 小時觀察期間有 QTc 間期延長、或有 QT 延長的額外風險、或正接受已知帶有多發性心室性心律不整(torsades de pointes)風險的 QT 延長藥物*[請見警語與注意事項(5.3)與藥物交互作用(7.2)]*。
- 正接受會減緩心跳或 AV 傳導的藥物*[請見藥物交互作用(7.2, 7.3)]*。

2.4 治療中斷後重新開始 MAYZENT 治療

在 MAYZENT 治療期間，若曾中斷治療連續 4 天以上，則須重新開始總共 5 天的劑量調升療程(從每日口服 MAYZENT 0.25 mg 開始治療)*[請見用法用量(2.2)]*；前述須執行第一劑監測的病人，應重新完成第一劑監測*[請見用法用量(2.3)]*。

3 劑型與劑量

錠劑 0.25 mg：淺紅色、無刻痕、圓形雙凸面膜衣錠帶有斜面切邊，一面有諾華標誌的凹入圖案而另一面則是「T」的凹入圖案。

錠劑 2 mg：淺黃色、無刻痕、圓形雙凸面膜衣錠帶有斜面切邊，一面有諾華標誌的凹入圖案而另一面則是「II」的凹入圖案。

4 禁忌症

MAYZENT 禁用於以下病人：

- **CYP2C9*3/*3 基因型** ***[請見使用於特殊族群(8.6)與臨床藥理學(12.5)]。***
- **過去 6 個月曾有心肌梗塞、不穩定型心絞痛、腦中風、短暫性缺血性中風(TIA)、代償不良之心臟衰竭而須住院、NYHA 第 III 或第 IV 級心臟衰竭。**
- **第二度 Mobitz 第 II 型心臟房室傳導阻斷、第三度心臟房室傳導阻斷或病竇症候群，除非病人裝有心律調節器並使用中*[請見警語與注意事項(5.3)]*。**
- **已知免疫不全症候群、或有較高伺機性感染風險的病人(包括正在接受免疫抑制劑治療或前次治療所產生的免疫抑制)。**
- **嚴重的活動性感染，包括急性與慢性活動性感染(如：肝炎、肺結核)。**

5 警語與注意事項

5.1 感染

<u>感染的風險</u>

MAYZENT 會因淋巴組織內的淋巴球可逆性滯留，使得周邊淋巴球計數隨劑量降至基期值的 20%-30%。因此，

MAYZENT 可能提高感染風險，甚至是較嚴重的感染*[請見臨床藥理學(12.2)]*。MAYZENT 可能伴隨危及生命以及罕見致命感染。

試驗 1 當中*[請見臨床試驗(14)]*，MAYZENT 治療組病人與安慰劑組病人之間的整體感染率相近(49.0%相較於49.1%)。不過在 MAYZENT 治療組病人中，較常發生帶狀疱疹、疱疹感染、支氣管炎、鼻竇炎、上呼吸道感染以及皮膚真菌感染。試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人出現嚴重感染的比例為 2.9%，安慰劑組病人為 2.5%。

開始 MAYZENT 治療前，應檢視近期的全血球計數結果(即過去 6 個月內，或先前療法中止後的結果)。參考臨床試驗的經驗，若確證(confirmed)絕對淋巴球數<0.2 x 10^9/l，Mayzent 的維持劑量應調降至每日口服 1mg；已使用 Mayzent 1 mg 的病人，若其確證絕對淋巴球數<0.2 x 10^9/l，則應中斷 siponimod 治療，直到數值回到 0.6 x 10^9/l，才能考慮重新開始治療。

目前有嚴重活動性感染的病人，MAYZENT 治療應延至感染消退後再開始。因為殘留的藥效學作用(如周邊淋巴球計數降低作用)，在 MAYZENT 治療中止後，可能持續達 3-4 週，故在此期間內應持續留意是否出現感染的情形*[請見警語與注意事項(5.12)]*。

對於在治療時出現感染症狀的病人，應採取有效的診斷及治療策略。若病人發生嚴重感染，應考慮暫停 MAYZENT 治療。

隱球菌感染

另一種鞘氨酸 1-磷酸鹽(S1P)受體調節劑曾有致命性隱球菌腦膜炎(cryptococcal meningitis, CM)與彌散性隱球菌感染的案例。MAYZENT 也曾發生過罕見的 CM 案例。醫師應特別留意 CM 的臨床症狀或徵象。病人如有症狀或徵象符合隱球菌感染，應立刻接受診斷評估與治療。MAYZENT 治療應暫停，直到隱球菌感染排除為止。若診斷為 CM，應展開適當治療。

疱疹病毒感染

在 MAYZENT 研發過程中，曾有疱疹病毒感染的案例通報，包含一起 VZV 感染再活化而造成水痘帶狀疱疹腦膜炎的案例。試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人出現疱疹感染的比例為 4.6%，安慰劑組病人為 3.0%。試驗 1 當中，發生帶狀疱疹感染比例增加的情形，在 MAYZENT 治療組病人為 2.5%，安慰劑組病人為 0.7%。

無醫療專業人員確認之水痘病史，或無 VZV 疫苗完整接種紀錄的病人，應在開始 MAYZENT 治療前，檢測體內是否有 VZV 抗體*(請見下述的注射疫苗)*。

進行性多病灶白質腦症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)

進行性多病灶白質腦症(PML)是由 JC 病毒(JCV)所導致的腦部伺機性病毒感染，好發於免疫功能不全的病人，經常會造成死亡或重度失能。PML 伴隨的典型症狀分歧，疾病進展時間可從數日到數週，包括身體單側漸進性無力或肢體失去靈活度、視力障礙，以及思考、記憶和定向感變化導致混亂與性格改變。

藥物開發過程中在 MAYZENT 治療組沒有通報 PML 案例的通報；不過接受 S1P 受體調節劑與其他多發性硬化症(MS)治療的病人曾通報 PML，並且與某些風險因子有關(例如免疫功能不全的病人、搭配免疫抑制劑接受聯合治療(polytherapy))。醫師應特別注意可能為 PML 的相關臨床症狀或 MRI 異常發現。MRI 異常發現可能發生在有

臨床徵象或症狀之前。若懷疑發生 PML，應暫停 MAYZENT 治療直到排除 PML 為止。

先前以及目前合併接受抗腫瘤、免疫調節或免疫抑制療法治療

在合併使用抗腫瘤藥物、免疫調節或免疫抑制劑療法時(包含皮質類固醇)，應小心謹慎，因為此類療法具有引發免疫系統加成作用的風險*[請見藥物交互作用(7.1)]*。

注射疫苗

無醫療專業人員確認之水痘病史，或無 VZV 疫苗完整接種紀錄的病人，應在開始 MAYZENT 治療前，檢測體內是否有 VZV 抗體。針對水痘抗體陰性反應的病人，在開始 MAYZENT 治療前，建議先接受水痘疫苗完整接種，且應延後 4 週再開始 MAYZENT 治療，使疫苗完全發揮作用。

減毒活疫苗

於 MAYZENT 治療期間以及停藥後 4 週內，應避免使用減毒活疫苗*[請見藥物交互作用(7.1)]*。

非減毒活疫苗

如果在 MAYZENT 治療期間接種非減毒活疫苗，疫苗的效果可能較差。應對個別病人進行風險效益評估，以決定繼續或暫停 MAYZENT 治療[請見藥物交互作用(7.4)]。

5.2 黃斑部水腫

MAYZENT 治療組病人有 1.8%通報黃斑部水腫，而安慰劑組病人則有 0.2%。大多數病例發生在治療一開始的 4 個月內。

建議開始治療前以及接受 MAYZENT 治療期間，任何時候若視力有變化，不論任何病人都應接受眼科眼底評估，包括黃斑部。

目前尚未針對黃斑部水腫病人，評估其繼續 MAYZENT 治療的情形。在做出是否應停止 MAYZENT 治療的決定時，必須考量個別病人的潛在益處及風險。

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，接受 MAYZENT 治療期間有較高黃斑部水腫的風險。有葡萄膜炎病史的多發性硬化症(MS)病人當中，黃斑部水腫的發生率也會提高。根據 MAYZENT 所有治療劑量的成人病人臨床試驗經驗，有葡萄膜炎病史或糖尿病的多發性硬化症(MS)病人發生黃斑部水腫機率約為 10%，而沒有這些病史者為 2%。除了治療前檢查眼底(包括黃斑部)之外，患有糖尿病或葡萄膜炎病史的 MS 病人應定期接受追蹤檢查。

5.3 緩慢性心律不整與房室傳導遲滯

因開始 MAYZENT 治療會暫時降低心跳與造成心臟房室傳導遲滯，應採取劑量調升(up-titration)之用藥計畫以達到 MAYZENT 用藥的維持劑量*[請見用法用量(2.2)與臨床藥理學(12.2)]*。

MAYZENT 未在下列條件的病人執行臨床試驗：

- 過去 6 個月曾有心肌梗塞、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而須住院。

- 紐約心臟協會第 II-IV 級心臟衰竭。
- 心臟傳導或節律異常，包括完全性左側束支傳導阻滯、竇性閉止或竇房性阻滯、症狀性心搏過緩、病竇症候群、第二度 Mobitz 第 II 型房室傳導阻斷或更高度房室傳導阻斷(可為病史紀錄或篩選時發現)，除非病人裝有心律調節器並使用中。
- 顯著 QT 間期延長(QTc 超過 500 msec)。
- 心律不整而需要接受第 Ia 或第 III 級抗心律不整藥物治療*[請見藥物交互作用(7.2)]*。

心跳降低

使用第 1 劑 MAYZENT 調整劑量之後，心跳會在 1 小時內開始降低，而第 1 天的減緩幅度約在 3-4 小時內達到最大值。隨著劑量繼續調升，後續數天的心跳也會進一步降低，而相對於第 1 天基期值，降低幅度在第 5-6 天達到最大值。每日用藥後的降低幅度(每小時心跳絕對平均值)，其最大值發生在第 1 天 ; 每分鐘脈搏平均降低下(5-6 bpm)。後續數天用藥後的降低幅度則較輕微。隨著繼續用藥，心跳在第 6 天後開始上升，並且在治療開始後 10 天內，達到與安慰劑組相似的數值。

試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人有 4.4%發生心搏過緩，而安慰劑組病人則有 2.9%。發生心搏過緩的病人，通常沒有症狀。少部分病人出現症狀，包括頭暈或疲倦，這些症狀可在無介入治療下於 24 小時內緩解*[請見不良反應(6.1)]*。鮮少見到低於 40 bpm 的心跳。

房室傳導遲滯

MAYZENT 治療開始後，會造成短暫的房室傳導遲滯，其隨時間變化的模式，和劑量調整期間觀察到心跳降低的模式相似。房室傳導遲滯在大多數案例以第一度房室傳導阻斷的形式表現(心電圖[ECG]顯示 PR 間期延長)，試驗 1 當中在 MAYZENT 治療組發生率為 5.1%，安慰劑組為 1.9%。在臨床試驗中，開始 MAYZENT 治療時，第二度心臟房室傳導阻斷(通常為 Mobitz 第一型[Wenckebach])的發生率不到 1.7%。傳導異常通常為暫時性且無症狀，並在 24 小時內緩解，鮮少需要 atropine 治療，而且不需要停止 MAYZENT 治療。

以下情況不建議使用 MAYZENT，若仍考慮 MAYZENT 治療，應照會心臟專科醫師意見：

- 有顯著 QT 延長的病人(QTc 超過 500 msec)；
- 有心律不整而需要接受第 Ia 或第 III 級抗心律不整藥物治療的病人*[請見藥物交互作用(7.2)]*。
- 有缺血性心臟病、心臟衰竭、心搏停止或心肌梗塞病史、腦血管疾病與高血壓控制不佳的病人。
- 曾經有第二度 Mobitz 第 II 型或以上心臟房室傳導阻斷、病竇症候群或竇房性阻斷的病人*[請見禁忌症(4)]*。

開始治療建議

- 執行心電圖檢查(ECG)，判定是否有既存的傳導異常。
- 所有病人開始 MAYZENT 治療時，都建議採用劑量調升療程(dose titration)以協助減輕對心臟的影響*[請見用法用量(2.2)]*。
- 對於有竇性心搏過緩(HR 低於 55 bpm)、第一或第二度[Mobitz 第 I 型]心臟房室傳導阻斷，或是有心肌梗

塞或心臟衰竭病史且發作時間距離開始治療時已達 6 個月以上，建議做 ECG 檢測及第一劑監測*[請見用法用量(2.1, 2.3)]*。

- 由於曾有心搏停止、腦血管疾病、高血壓控制不佳，或患有重度呼吸中止症而未曾治療的病人，可能對嚴重心搏過緩耐受不佳，因此 MAYZENT 不建議用於此類病人。若考慮進行治療，則在開始治療前，應諮詢心臟專科醫師，以便決定最適切的監測策略。
- 有復發型暈厥或症狀性心搏過緩病史的病人，在使用 MAYZENT 前，應先接受整體的效益風險評估。若考慮進行治療，則在開始治療前，應諮詢心臟專科醫師，以便決定最適切的監測方式。
- 併用 MAYZENT 與降心跳藥物(例如 β 阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑 - diltiazem 與 verapamil，以及其他可能降低心跳的藥物，像是 ivabradine 及 digoxin)治療病人的經驗有限。在 MAYZENT 開始治療期間併用上述藥物，可能造成重度心搏過緩和心傳導阻斷。
    - 對於接受穩定劑量之 β 阻斷劑的病人，在進行 MAYZENT 治療前，應先考量其靜態心跳(resting heart rate)。若在長期 β 阻斷劑治療下，靜態心跳> 50 bpm，則可進行 MAYZENT 治療。若靜態心跳低於或等於 50 bpm，應中斷 β 阻斷劑治療直到基期心跳超過 50 bpm。隨後可開始 MAYZENT 治療，而在 MAYZENT 劑量調升至目標維持劑量後，可再重新開始 β 阻斷劑治療*[請見藥物交互作用(7.3)]*。
    - 若病人服用其他降低心跳的藥物，通常因心跳的潛在加成作用，除非事先諮詢心臟專科醫師，否則不可開始 MAYZENT 治療*[請見用法用量(2.3)與藥物交互作用(7.2)]*。

<u>治療開始期間漏服劑量以及治療中斷後重新開始治療</u>

若漏服一劑調整期劑量(titration dose)或在維持期間連續漏服 4 劑以上之每日劑量，則重新開始第 1 天劑量調整並遵照劑量調整監測建議*[請見用法用量(2.2), (2.3)]*。

5.4 呼吸方面的影響

治療開始後，最早在第 3 個月發現 MAYZENT 治療組病人的一秒內用力呼氣容積(FEV_1)絕對值降低，並與劑量有相關性。在一項以成人病人為對象的安慰劑對照試驗中，FEV_1 絕對值自基期至第二年降幅與安慰劑組相較為 88 mL [95%信賴區間(CI): 139, 37]。第 2 年預估 FEV_1 百分比方面，在 MAYZENT 治療組病人與安慰劑組病人之間的差異平均值為 2.8% (95% CI: -4.5, -1.0)。尚無足夠資訊可判斷停藥後 FEV_1 降低的可逆性。試驗 1 當中，五位病人因為肺功能檢測值降低而停用 MAYZENT。曾在患有輕度至中度氣喘與慢性阻塞性肺病的多發性硬化症(MS)病人當中，對 MAYZENT 進行測試。此亞群中 FEV_1 的變化與整體族群相近。接受 MAYZENT 治療期間若有臨床需要，應以肺功能量計評估呼吸功能。

5.5 肝損傷

MAYZENT 治療組病人可能出現轉胺酶升高。在開始 MAYZENT 治療之前，應執行肝功能檢測(包括轉胺酶和膽紅素濃度)。

試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人有 10.1%出現轉胺酶和膽紅素升高，安慰劑組病人則有 3.7%，主要是因為轉胺酶[丙胺酸轉胺酶/天門冬胺酸轉胺酶/麩胺轉酸酶(ALT/AST/GGT)]升高。

試驗 1 當中，MAYZENT 治療組 ALT 或 AST 升高到正常值上限(ULN)三倍與五倍的病人分別是 5.6%和 1.4%，而安慰劑組分別是 1.5%和 0.5%。MAYZENT 治療組 ALT 或 AST 升高至八倍與十倍 ULN 的病人分別是 0.5%和 0.2%，而安慰劑組病人則無。多數的升高情形，發生在治療開始後 6 個月內。在停止 MAYZENT 治療後約 1 個月內，ALT 濃度回到正常範圍內。在臨床試驗中，當升高量超過 3 倍、而病人出現肝功能不全相關症狀時，即停止 MAYZENT 治療。

在治療期間出現疑似肝功能不全症狀(諸如不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食、皮疹伴隨嗜伊紅性白血球過多症或黃疸和/或深色尿液)的病人應檢測肝功能；既有肝功能不全的病人，應審慎評估 MAYZENT 治療的風險與效益，且治療期間應定期追蹤肝功能。若出現肝損傷之徵兆，應停止 MAYZENT 治療。

雖然尚無資料證明有肝臟疾病者在 MAYZENT 用藥期間出現肝功能檢測值上升的風險提高，但是對於有重大肝臟疾病病史的病人，使用 MAYZENT 時仍須小心。目前尚未於臨床試驗中，評估中度與重度肝功能不全病人使用 MAYZENT 的風險與效益。

5.6 皮膚腫瘤

在試驗 A2304 中，Mayzent 治療組病人的基底細胞癌發生率為 1.0%，安慰劑組的病人則為 1.2%。然而，隨著較長時間地暴露，Mayzent 治療組有額外的通報個案(見「藥物不良反應」一節)。亦曾有其他皮膚惡性腫瘤(包括黑色素瘤)之病例，通報出現在使用 Mayzent 治療之病人及以另一種 S1P 調節劑治療之病人上。
建議對所有病人進行定期皮膚檢查，尤其是具有皮膚癌危險因子及疑似皮膚病灶的病人。應告誡使用Mayzent 治療之病人，不宜直接暴露於陽光下，應做好防曬措施。使用 Mayzent 之病人不應接受併用 UV-B 輻射的光療或 PUVA 光化學療法。

5.7 血壓增加

試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人比起安慰劑組，在收縮壓與舒張壓平均分別上升約 3 mmHg 和 1.2 mmHg，首次發現時間大約在治療開始後 1 個月，並且隨著治療持續。MAYZENT 治療組病人有 12.5%通報發生高血壓不良反應，安慰劑組病人則有 9.2%。MAYZENT 治療期間應監測血壓，並適當處置。

5.8 對胎兒的風險

根據動物實驗結果，MAYZENT 可能引起胎兒傷害*[請見使用於特殊族群(8.1)]*。MAYZENT 大約需要 10 天才能自體內排除，具有生育能力的女性在接受 MAYZENT 治療期間與停止後 10 天內，都應採取有效的避孕措施以避免懷孕。

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

使用鞘氨酸 1-磷酸鹽(S1P)受體調節劑的病人，曾有可逆性後腦病變症候群(PRES)的罕見案例通報。研發過程中尚未接獲在接受 MAYZENT 治療的病人中此事件之通報。不過，若接受 MAYZENT 治療的病人，出現任何非預期神經或精神疾病症狀/徵象(例如：認知缺陷、行為改變、皮質性視力障礙或其他任何神經皮質症狀/徵象)、任何顯示顱內壓增加的症狀/徵象，或神經加速惡化，醫師應及時安排完整身體和神經學檢查，同時應考慮進行 MRI。PRES 症狀通常是可逆的，但可能發展為缺血性中風或腦出血。延遲診斷與治療可能導致永久性的神經後遺症。若疑似有 PRES，應停用 MAYZENT。

5.10 來自先前免疫抑制或免疫調節療法治療的非預期免疫抑制不良作用加成

若先前使用延長免疫作用的藥物，轉換至 MAYZENT 治療時，必須考慮這些藥物的半衰期和作用機轉，以避免發生非預期的免疫抑制的不良作用加成，同時將疾病再活化風險降至最低。

不建議在 alemtuzumab 治療後開始 MAYZENT 療程*[請見藥物交互作用(7.1)]*。

5.11　停用 MAYZENT 後失能顯著增加

停用 S1P 受體調節劑後，曾出現疾病顯著惡化(包括疾病反彈)的罕見通報。停止 MAYZENT 治療後應考量疾病顯著加重的可能性。MAYZENT 停用時應觀察病人是否有失能顯著增加的情況，並應在需要時給予適當處置。

5.12　停止 MAYZENT 治療後的免疫系統作用

在 MAYZENT 治療停止後，siponimod 最長可在血液中殘留 10 天。若在此期間內開始採用其他治療，會使病人合併暴露於 siponimod。

停止治療後 10 天內，有 90%的病人淋巴球計數恢復至正常範圍*[請見臨床藥理學(12.2)]*。不過殘留的藥效學作用(如周邊淋巴球計數降低作用)，在最後一劑藥物後，可能持續最長 3-4 週。在此期間使用免疫抑制劑可能會對免疫系統造成加成作用，因此在最後一劑 MAYZENT 後 3-4 週內，使用前述藥物應小心謹慎*[請見藥物交互作用(7.1)]*。

6　不良反應

下列嚴重不良反應，載於仿單其他地方：

感染*[請見警語與注意事項(5.1)]*

黃斑部水腫*[請見警語與注意事項(5.2)]*

緩慢性心律不整與房室(AV)傳導遲滯*[請見警語與注意事項(5.3)]*

呼吸方面的影響 *[請見警語與注意事項(5.4)]*

肝損傷*[請見警語與注意事項(5.5)]*

血壓升高*[請見警語與注意事項(5.7)]*

對胎兒的風險*[請見警語與注意事項(5.8)]*

可逆性後腦病變症候群 *[請見警語與注意事項(5.9)]*

來自先前免疫抑制或免疫調節療法治療的非預期免疫抑制不良加成作用 *[請見警語與注意事項(5.10)]*

停用 MAYZENT 後失能顯著增加*[請見警語與注意事項(5.11)]*

停止 MAYZENT 治療後的免疫系統作用 *[請見警語與注意事項(5.12)]*

6.1　臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在許多不同條件下進行，無法針對某藥物於不同臨床試驗中觀察到的不良反應率，和另一藥物於不同臨床試驗中觀察到的不良反應率直接比較，且可能無法反映實際藥物使用上觀察到的比率。

總計 1737 位多發性硬化症(MS)病人接受至少每日 2 mg 劑量的 MAYZENT 治療。這些病人包含有試驗 1 *[請見臨床試驗(14)]*以及一項第 2 期安慰劑對照試驗的 MS 病人。試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人有 67%完成試驗雙盲期，安慰劑組病人則有 59.0%。在 MAYZENT 治療組有 8.5%的病人因不良事件導致治療停藥，安慰劑組則有 5.1%的病人。試驗 1 當中 MAYZENT 治療組病人最常見的不良反應(發生率至少 10%)為頭痛、高血壓與轉胺酶升高。

表 3 列舉出 MAYZENT 治療組至少有 5%病人發生，並且相較於安慰劑組病人比例至少高出 1%的不良反應。

表 3 試驗 1 當中通報的不良反應(MAYZENT 治療組病人至少有 5%發生，並且相較於安慰劑組病人比率至少高出 1%)。

不良反應	MAYZENT 2 mg (N = 1099) %	安慰劑 (N = 546) %
頭痛 [a]	15	14
高血壓 [b]	13	9
轉胺酶升高 [c]	11	3
跌倒	11	10
周邊水腫 [d]	8	4
噁心	7	4
暈眩	7	5
腹瀉	6	4
心搏過緩 [e]	6	3
四肢疼痛 [f]	6	4
基底細胞癌 [g]	1.0	1.2

術語綜合整理如下：
[a] 頭痛、緊張性頭痛、竇性頭痛、頸源性頭痛、停藥性頭痛，以及程序性頭痛
[b] 高血壓、血壓升高、收縮壓升高、原發性高血壓、舒張壓升高
[c] 丙胺酸轉胺酶升高、麩胺轉酸酶升高、肝臟酵素升高、天門冬胺酸轉胺酶升高、血中鹼性磷酸酶升高、肝功能檢測值升高、肝功能異常、肝功能檢測值異常、轉胺酶升高
[d] 周邊水腫、關節腫脹、液體滯留、臉部腫脹
[e] 心搏過緩、竇性心搏過緩、心跳降低
[f] 肢端疼痛和四肢不適
[g] 發生於第 3 期試驗 A2304 之開放標記延伸部分的藥物不良反應

下列為在 MAYZENT 治療組病人發生率低於 5%，但相較於安慰劑組病人比例至少高出 1%的不良反應：帶狀疱疹、淋巴球減少症、癲癇、震顫、黃斑部水腫、心臟房室傳導阻斷(第 1 與第 2 度)、無力以及肺功能檢測值降低*[請見警語與注意事項(5.1, 5.2, 5.3, 5.4)]*。

癲癇

試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人有 1.7%發生癲癇，而安慰劑組病人則有 0.4%。尚不清楚這些事件是否和 MS、MAYZENT 或是兩者綜合相關。

呼吸方面的影響

在 MAYZENT 治療組病人當中，觀察到具劑量依存性(dose-dependent)的一秒內用力呼氣容積(FEV_1)降低*[請見警語與注意事項(5.4)]*。

血管事件

MAYZENT 治療組有 3.0%通報血管事件，包括缺血性中風、肺栓塞以及心肌梗塞，而安慰劑組病人則為 2.6%。

這些案例部分為死亡案例。醫師與病人都應在治療全程對發生血管事件保持警覺，即使先前無血管症狀。應告知病人血管事件導致的心臟或腦部缺血症狀，並於發生時採取應對措施。

惡性腫瘤

在試驗 1 當中，MAYZENT 治療組病人曾通報惡性腫瘤，例如原位惡性黑色素瘤和精母細胞瘤。另一種 S1P 調節劑曾通報與皮膚惡性腫瘤風險提高有關。

7 藥物交互作用

7.1 抗腫瘤、免疫調節或免疫抑制治療

目前尚無 MAYZENT 併用抗腫瘤、免疫調節或免疫抑制治療的試驗。合併治療期間應謹慎小心，因為併用治療期間與治療後數週內有免疫加成作用的風險*[請見警語與注意事項(5.1)]*。

若先前使用延長免疫作用的藥物，必須考慮這些藥物的半衰期和作用機轉，以避免發生非預期的免疫抑制加成作用*[請見警語與注意事項(5.10)]*。

由於 alemtuzumab 免疫抑制作用的特性和持續時間，故不建議 alemtuzumab 用藥後開始 MAYZENT 治療。

在停用 β 干擾素或 glatiramer acetate 後，通常可立即開始 MAYZENT 治療。

7.2 抗心律不整藥物、QT 延長藥物、可降低心跳的藥物

過去未曾在服用 QT 延長藥物的病人中研究 MAYZENT。

第 Ia 類(例如 quinidine、procainamide)與第 III 類(例如 amiodarone、sotalol)抗心律不整藥物，曾在心搏過緩病人發生多發性心室性心律不整(Torsades de Pointes)的案例。若考慮 MAYZENT 治療，應照會心臟專科醫師意見。

由於對心跳有潛在加成作用，對於病人同時接受 QT 延長藥物治療，且已知有心律不整藥效特性，或是降低心跳之鈣離子通道阻斷劑(例如 verapamil、diltiazem)，或其他可能降低心跳的藥物(例如 ivabradine、digoxin)，則通常不應開始 MAYZENT 治療*[請見警語與注意事項(5.3)與藥物交互作用(7.3)]*。若是考慮接受 MAYZENT 的治療，應諮詢心臟專科醫師有關改用非降低心跳之藥物或治療開始時合適的監測方式。

7.3 β 阻斷劑

如對接受β阻斷劑治療的病人開始 MAYZENT 療程，由於考慮到降心跳的加成作用，應特別謹慎小心；開始 MAYZENT 療程前，可能需要暫時中斷 β 阻斷劑治療*[請見警語與注意事項(5.3)]*。接受 MAYZENT 維持劑量治療的病人，可以開始 β 阻斷劑的治療*[請見臨床藥理學(12.2)]*。

7.4 疫苗接種

減毒活疫苗

使用減毒活疫苗可能有感染的風險，因此於 MAYZENT 治療期間、MAYZENT 治療停止後達 4 週，都應避免接種*[請見警語與注意事項(5.1)]*。

非減毒活疫苗

在一項以健康受試者進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗探討 MAYZENT 對特定非減毒活疫苗免疫反應/免疫原性的可能影響，試驗中使用兩種具有代表性的疫苗:肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PPV-23，非 T 細胞依賴型疫苗)和四價流感疫苗(T細胞依賴型疫苗)。試驗結果顯示，無論是在 MAYZENT 治療期間接種 PPV-23 疫苗、於接種 PPV-23 疫苗前 1 週暫停 MAYZENT 治療至接種後 4 週、或縮短暫停 MAYZENT 治療的時間(接種 PPV-23 疫苗前 10 天直到接種後 14 天)，與安慰劑組相比，於接種 PPV-23 疫苗 4 週後其產生反應(responder，定義為 IgG 抗體濃度增加≥2 倍)的受試者比例相當，因此在接種 PPV-23 疫苗時，可不必暫停 Mayzent 治療。對於流感疫苗，如果在接種前 1 週即暫停 MAYZENT 治療直到接種後 4 週，則於接種流感疫苗 4 週後產生反應(responder，定義為血球凝集抑制[HI]抗體效價增加≥4 倍)的受試者比例與安慰劑組相當。若縮短暫停 MAYZENT 治療的時間(接種流感疫苗前 10 天直到接種後 14 天)，或在 MAYZENT 治療期間施打流感疫苗，對疫苗的效果有些許影響，產生反應的受試者比例約比安慰劑組低 15%至 30% *[請見警語及注意事項(5.1)]*

7.5 CYP2C9 和 CYP3A4 抑制劑

因為會顯著提高 siponimod 暴露量，不建議 MAYZENT 合併使用於會導致中效 CYP2C9 和中效或強效 CYP3A4 抑制作用的藥物。此合併藥物療程可包含中效 CYP2C9/CYP3A4 雙重抑制劑(例如 fluconazole)或中效 CYP2C9 抑制劑，與個別的中效或強效 CYP3A4 抑制劑合併使用。

合併使用 MAYZENT 與中效 CYP2C9 抑制劑時，應特別小心謹慎。

根據臨床藥物間交互作用試驗及電腦模擬(生理學為基礎之藥物動力學; physiologically based pharmacokinetics)藥物交互作用可能性之結果，中效 CYP2C9/CYP3A4 雙重抑制劑 (例如 fluconazole) 預期將會提高 siponimod 暴露達 1.78 至 2.73 倍。

7.6 CYP2C9 和 CYP3A4 誘導劑

因為會顯著降低 siponimod 暴露量，所有病人均不建議 MAYZENT 與導致中效 CYP2C9 和強效 CYP3A4 誘導作用的藥物合併使用。此合併藥物療程可包含中效 CYP2C9/強效 CYP3A4 雙重誘導劑(例如 rifampin 或 carbamazepine)或中效 CYP2C9 誘導劑，與個別的強效 CYP3A4 誘導劑合併使用。

合併使用 MAYZENT 與中效 CYP2C9 誘導劑時，應特別小心謹慎。

對於具有 CYP2C9*1/*3 與*2/*3 基因型的病人，不建議合併使用 MAYZENT 與中效(例如 modafinil、efavirenz)或強效 CYP3A4 誘導劑*[請見臨床藥理學(12.3)]*。
根據臨床藥物間交互作用試驗及電腦模擬(生理學為基礎之藥物動力學)藥物交互作用可能性之結果，強效 CYP3A4/中效 CYP2C9 誘導劑 (例如 carbamazepine) 和中效 CYP3A4 誘導劑(例如 modafinil) 預期將會分別降低 siponimod 暴露達 76% 和 51%。

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

有關 MAYZENT 使用於懷孕婦女的發育上的風險數據尚不足夠。根據動物資料及 MAYZENT 的作用機轉，若懷孕女性使用 MAYZENT，可能對胎兒造成傷害(*請見數據*)。針對懷孕大鼠和兔子的生殖和發育實驗，顯示 MAYZENT 會誘發大鼠和兔子的胚胎毒性和胎兒毒性，並誘發大鼠的致畸胎性。大鼠和兔子在產前暴露至 siponimod 人體最高建議劑量(2 mg/day) 2 倍以上的暴露量後，發現大鼠著床後流產和胎兒畸形(外觀、泌尿生

殖器和骨骼)，以及兔子胚胎-胎兒死亡和流產以及胎兒變異(骨骼和內臟)的發生率均增加。因此，懷孕婦女不可使用 MAYZENT，女性病人須停用 MAYZENT 至少十天以上才可開始生育計畫。

在美國一般族群中，臨床認定懷孕出現重大先天缺陷與流產的估計背景風險分別是 2% - 4%與 15% - 20%。目前未知適用族群有關重大先天缺陷與流產的背景風險。

數據

動物數據

器官形成期間對懷孕大鼠經口投予 siponimod (0、1、5 或 40 mg/kg)，發現在僅有的胎兒可評估之最低測試劑量下，提高了著床後流產與胎兒畸形(內臟與骨骼)的機率。尚未確立對於大鼠胚胎胎兒發育的無不良反應之作用的劑量。最低測試劑量下的血漿暴露量(AUC)，大約是人體中建議人類劑量(RHD) 2 mg/day 的 18 倍。

器官形成期間對懷孕兔子經口投予 siponimod (0、0.1、1 或 5 mg/kg)，除了最低測試劑量外均觀察到胚胎致死性與胎兒骨骼變異機率提高。兔子胚胎胎兒發育的無不良反應之作用的劑量(0.1 mg/kg)其血漿暴露量(AUC)，低於人體在 RHD 下的數值。

整個懷孕與哺乳期間對雌大鼠經口投予 siponimod (0、0.05、0.15 或 0.5 mg/kg)，除了最低測試劑量外均觀察到後代有死亡率提高、體重下降以及性成熟時間延後的情況。全部劑量都觀察到畸形增加。並未找出對於大鼠產前與產後發育的無不良反應之作用的劑量。最低測試劑量(0.05 mg/kg)低於 RHD (以 mg/m^2 為單位)。

8.2 哺乳

風險摘要

目前沒有 siponimod 出現在人類乳汁中、MAYZENT 對哺乳嬰兒的影響或藥物對乳汁生成的影響的相關資訊。對哺乳大鼠進行的試驗顯示，siponimod 和/或其代謝物會排至乳汁中。接受 MAYZENT 治療的期間不建議哺乳。

8.3 具生育能力的女性與男性

避孕

女性

在開始接受 MAYZENT 治療之前，醫師應先告知具生育能力之女性有關 MAYZENT 可能對胎兒造成的嚴重風險，以及必須在 MAYZENT 治療期間採取有效的避孕措施*[請見使用於特殊族群(8.1)]*。由於治療停止後約需要 10 天將藥物從身體排除，對胎兒可能持續有潛在風險，女性並應在此期間採取有效避孕措施*[請見警語與注意事項(5.8)]*。

8.4 兒童使用

目前尚無與兒童病人相關的安全性和療效資料。

8.5 老年人使用

MAYZENT 臨床試驗並未納入足夠的 65 歲及 65 歲以上受試者，因此無法判定他們的反應是否與較年輕的受試

者有所差異。其他臨床經驗未發現老年病人與年輕病人在反應上有任何差異。一般來說，選擇適用於老年病人的劑量時應小心謹慎，需考量較常發生的肝、腎或心臟功能衰退，以及伴隨的疾病或其他合併藥物治療。

8.6 CYP2C9 基因型

開始 MAYZENT 治療前，對病人做檢測以判定 CYP2C9 基因型。因會使 siponimod 血漿濃度大幅升高，MAYZENT 禁用於 CYP2C9*3 同型合子(homozygous)病人(亦即 CYP2C9*3/*3 基因型)，約占白種人的 0.4% - 0.5% (其他人種當中占比較少)。由於會增加對 siponimod 暴露量，故建議 CYP2C9 *1/*3 或 *2/*3 基因型病人應調整 MAYZENT 劑量*[請見用法用量(2.3)與臨床藥理學(12.5)]*。

10 藥物過量

對於發生 MAYZENT 藥物過量的病人，必須觀察心搏過緩的徵象和症狀，可能包括夜間監測(overnight monitoring)。必須做脈搏率和血壓等例行量測，並應做心電圖(ECG)*[請見警語與注意事項(5.3, 5.7)與臨床藥理學(12.2)]*。

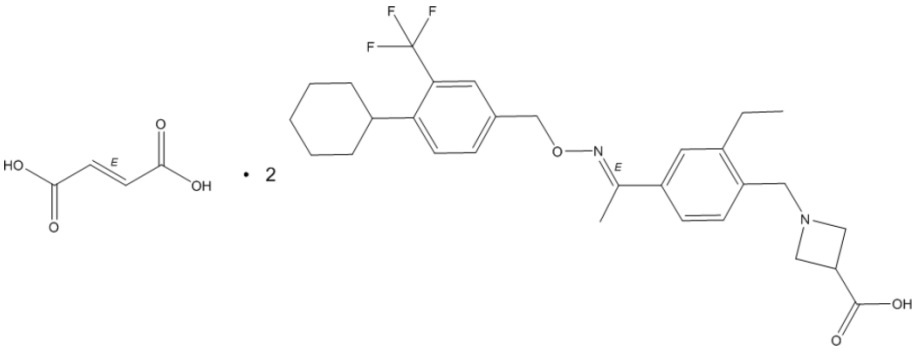
Siponimod 目前並無專門的解毒劑。血液透析或血漿交換都不會使 siponimod 有效排出體外。由 MAYZENT 引起的心跳降低，可使用 atropine 或 isoprenaline 逆轉此作用。

11 說明

MAYZENT 錠劑含有 siponimod (鞘氨酸 1-磷酸鹽受體調節劑)，採用 siponimod 和 fumaric acid 的 2:1 共晶形式，化學式如下：

1-[[4-[(1*E*)-1-[[[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]imino]ethyl]-2-ethylphenyl]methyl]-3-azetidinecarboxylic acid (2*E*)-2-butenedioate (2:1)。分子式為 $C_4H_4O_4 \cdot 2C_{29}H_{35}F_3N_2O_3$，分子量為 1149.29 g/mol。

結構如下所示：



MAYZENT 是一種白色至接近白色的粉末。

MAYZENT 以 0.25 mg 和 2 mg 膜衣錠口服用藥。每錠含有 0.25 mg 或 2 mg siponimod，相當於分別 0.28 mg 或 2.22 mg siponimodfumaric acid。

MAYZENT 錠劑含有下列非活性成分：colloidal silicon dioxide, crospovidone, glyceryl behenate, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, 膜衣塗層含有 iron oxides (0.25 mg 劑量為 black iron oxides 和 red iron oxides，2 mg 劑量為 red iron oxides 和 yellow iron oxides), lecithin (soy), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, 與 xanthan gum。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Siponimod 是鞘氨酸 1-磷酸鹽(S1P)受體調節劑。Siponimod 以高親和性結合至 S1P 受體 1 和 5。Siponimod 會阻斷淋巴球從淋巴結離開的能力，減少周邊血液內所含的淋巴球數量。目前不清楚 siponimod 在多發性硬化症當中發揮治療作用的機制，但可能涉及減少淋巴球移動進入中樞神經系統。

12.2 藥效學

免疫系統

由於淋巴組織中淋巴球可逆性的截存作用(sequestration)，MAYZENT 在第一次給藥後 6 小時內，會誘發周邊血液淋巴球計數出現劑量依賴性降低。

隨著每日持續服藥，淋巴球計數持續下降，典型 CYP2C9*1/*1 或*1/*2、非日本病人，其淋巴球計數最低值中位數(90% CI)到達約 0.560 (0.271-1.08) cells/nL，相當於基期值的 20%至 30%。長期每日給藥會維持低淋巴球計數*[請見警語與注意事項(5.1)]*。

停止治療後 10 天內，有 90%的病人淋巴球計數恢復至正常範圍。在停止 MAYZENT 治療後，周邊淋巴球計數殘留的降低作用，在最後一劑藥物後，可持續最多 3-4 週*[請見警語與注意事項(5.1)]*。

心跳和心臟節律

在開始治療時，MAYZENT 會導致短暫的心跳降低，以及房室傳導遲滯*[請見警語與注意事項(5.3)]*。心跳降低的最大幅度，發生在用藥後最初 6 小時內。心臟的自律反應不受 siponimod 治療影響，自律反應包括心跳的日變化，以及對運動的反應。

在 MAYZENT 最初用藥期間，心跳有短暫、劑量依賴性的降低，而在劑量大於或等於 5 mg 時達到穩定期。同時 MAYZENT 治療相較於安慰劑治療，偵測到緩慢性心律不整事件(房室傳導阻斷和竇性停止)的發生率較高。

未觀察到第二度 Mobitz 第 II 型以上的心臟房室傳導阻斷。多數心臟房室傳導阻斷和竇性停止發生在高於 2 mg 的建議劑量，且在未使用劑量調升療程(non-titrated conditions)時，相較於有漸進式調升劑量時，發生率明顯較高*[請見劑量與用量(2.2, 2.3)]*。

由 MAYZENT 引起的心跳降低，可使用 atropine 或 isoprenaline 逆轉此作用。

β 阻斷劑

一項專門的藥效學(PD)/安全性試驗，已評估併用 siponimod 和 propranolol 時減緩心跳(negative chronotropic effects)的作用。相較於將 siponimod 加至穩定態(steady-state) 的 propranolol (加成 HR 作用)，將 propranolol 加至穩定態的 siponimod 有較不顯著的減緩心跳作用(低於加成作用) [*請見藥物交互作用(7.3)]*。

心臟電生理學

一項研究穩定態 2 mg (建議劑量)和 10 mg (建議劑量的五倍) siponimod 劑量的詳盡 QT 試驗中，siponimod 治療造成 QTc 延長，最大平均值(雙尾 90% CI 的上限)在 2 mg 劑量為 7.8 (9.93)，10 mg 劑量為 7.2 (9.72)。高於治療劑量達到 5 倍劑量與暴露量下，QTc 作用並無劑量與暴露反應關係。Siponimod 治療組並無受試者的絕對 QTcF 大於 480 ms 或ΔQTcF 大於 60 ms。

肺功能

在 MAYZENT 治療組病人觀察到一秒內用力呼氣容積絕對值(FEV1)降低，並與劑量有相關性，而且降幅高於安慰劑組病人*[請見警語與注意事項(5.4)]*。

12.3 藥物動力學

投予多劑每日一次劑量 siponimod 0.3 mg 至 20 mg 後，siponimod 的濃度上升與劑量呈現比例關係。投予約 6 天每日一次劑量後，達到穩定態血漿濃度，而穩定態濃度約比初始劑量濃度高出 2-3 倍。採用劑量調升療程，在 6 天後達到

siponimod 臨床治療劑量 2 mg，還需要再用藥 4 天，才能達到穩定態血漿濃度。

吸收

在口服投予速釋型 siponimod 後，達到最高血漿濃度(C_{max})的時間(T_{max})約為 4 小時(範圍為 3-8 小時)。Siponimod 可被高度吸收(大於或等於 70%，根據尿液所排除的放射線量和糞便的代謝物量，外推到無限大)。Siponimod 的絕對口服生體可用率約為 84%。投予 2 mg 每日一次 siponimod 為期 10 天後，在第 10 天觀察到平均 C_{max} 為 30.4 ng/mL 以及用藥間期內血漿濃度時間曲線下面積平均值(AUC_{tau})為 558 h*ng/mL。每日一次投予 siponimod 經過約 6 天後，達到穩定態。

食物的影響

進食會使吸收延遲(Tmax 中位數增加約 2-3 小時)。進食對於 siponimod 的全身暴露量(C_{max} 和 AUC)沒有影響。因此，MAYZENT 在飯前飯後均可服用。

分佈

Siponimod 分佈至身體組織的平均分佈體積中等，為 124 L。人類血漿之 siponimod 分率為 68%。動物試驗顯示，siponimod 迅速通過血腦障壁。健康受試者、肝功能或腎功能不全的病人，其 siponimod 的蛋白結合率> 99.9%。

排除

代謝

Siponimod 可被高度代謝，主要經由 CYP2C9 (79.3%)，接著則是 CYP3A4 (18.5%)。主要代謝物 M3 和 M17 的藥理活性，認為和人體使用 siponimod 的臨床作用和安全性無關。

排泄

MS 病人的擬似全身清除率(CL/F)估算為 3.11 L/h。擬似排除半衰期約為 30 小時。

Siponimod 由全身循環排除主要是經由代謝作用，以及接續的膽汁/糞便排泄。尿液中沒有偵測到原型 siponimod。

特殊族群

男性與女性病人

性別對於 siponimod 藥動學(PK)沒有影響。

種族或族裔分群

日本和白種健康受試者的單一劑量 PK 參數並無差異，顯示 siponimod 藥動學不具有種族相關性。

腎功能不全的病人

腎功能不全病人不需要調整劑量。重度腎功能不全的受試者相較於健康受試者，其平均 siponimod 半衰期和 C_{max} (總量和未結合態)相似。比起健康受試者，未結合態 AUC 只有些微升高(33%)，不預期會有臨床顯著性。目前尚未研究末期腎臟疾病或血液透析是否會影響 siponimod 藥動學。由於 siponimod 的血漿蛋白結合率高(> 99.9%)，因此預期血液透析不會改變總量和未結合態的 siponimod 濃度。基於前述考量，預期不需調整劑量。

肝功能不全的病人

肝功能不全病人無需調整 siponimod 劑量。中度和重度肝功能不全受試者，相較於健康受試者，在試驗中 0.25 mg 單一劑量下，未結合態 siponimod 的 AUC 參數，分別高出 15%和 50%。中度與重度肝功能不全受試者的未結合態 siponimod AUC 升高，不預期有臨床顯著性。肝功能不全病人的 siponimod 平均半衰期並無變化。即使無須調整劑量，仍應謹慎評估使用，並密切追蹤肝功能與臨床表徵。若出現肝損傷之徵兆，應停止使用 siponimod。目前尚未於臨床試驗中，評估中度與重度肝功能不全病人使用 siponimod 的風險與效益。

藥物交互作用研究

Siponimod (及代謝物 M3、M17)做為交互作用誘因(Causative)

*體外(In vitro)*實驗顯示，siponimod 及其主要代謝物 M3 和 M17，在每日一次的治療劑量 2 mg 之下，針對所研究之所有的 CYP 酵素和運輸蛋白，均未顯現任何臨床重要的藥物交互作用可能性。

Siponimod 做為交互作用對象

CYP2C9 具多型性，其基因型會影響兩條氧化代謝路徑在整體排除量所占的分率。以生理學為基礎之藥物動力學模型，指出對於 CYP3A4 路徑的抑制和誘導作用，因 CYP2C9 基因型而有所差異。當個別基因型的 CYP2C9 代謝活性下降時，預期 CYP3A4 危害藥物(perpetrators)對於 siponimod 暴露量的影響較大。

併用 siponimod 以及 CYP2C9 和 CYP3A4 抑制劑

對 CYP2C9*1/*1 健康自願者，在穩定態併用 fluconazole (中效 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重抑制劑)每日一次 200 mg，以及單一劑量 siponimod 4 mg，會造成 siponimod AUC 增加兩倍。平均 siponimod 終端半衰期延長 50%。根據電腦模擬評估結果，fluconazole 在不同 CYP2C9 基因型之間使得 siponimod $AUC_{tau,ss}$ 升高 2-4 倍*[請見藥物交互作用(7.5)]*。

併用 siponimod 以及 CYP2C9 和 CYP3A4 誘導劑

CY2C9*1/*1 受試者在使用 rifampin 600 mg 每日劑量的情況下(強效 CYP3A4 和中效 CYP2C9 雙重誘導劑)，併用每日 siponimod 2 mg，會分別降低 siponimod $AUC_{tau,ss}$ 和 $C_{max,ss}$ 達 57%和 45%。根據電腦模擬(PBPK)評估結果，rifampin 和 efavirenz (中效 CYP3A4 誘導劑)在不同 CYP2C9 基因型之間使得 siponimod $AUC_{tau,ss}$ 降低分別達到 78%和 52% *[請見藥物交互作用(7.6)]*。

口服避孕藥

在 24 名健康女性受試者(年齡 18 至 40 歲；CYP2C9*1/*1 基因型)當中，評估合併使用 2 mg 與 4 mg (建議劑量的兩倍) siponimod 每日一次及單相型(monophasic)口服避孕藥(OC，內含 30 mcg ethinyl estradiol 和 150 mcg levonorgestrel)的作用。並未發現對 OC 的 PK 或 PD 有臨床相關作用。尚未針對其他黃體素成分 OCs 進行交互作用試驗；然而，預期 siponimod 對於 OC 暴露量並沒有影響。

12.5 藥物基因體學

CYP2C9 基因型對於 siponimod 代謝有著重大影響。Mayzent 禁用於 CYP2C9*3 同型合子病人(亦即 CYP2C9*3*3 基因型，約占白種人 0.3 - 0.4%、亞洲人 0-0.2%，於其他人種比例較少) *[請見禁忌症(4)]*。使用 Mayzent 會導致這類病人的 siponimod 血漿濃度大幅上升。基因型 CYP2C9 *2*3 或 *1*3 的病人，建議的 Mayzent 維持劑量為每日一次 1 毫克，以避免 siponimod 血中濃度過高*[請見用法用量(2.1, 2.2)]*。

CYP2C9 另有其他較少見的多型性型態，未曾對這類受試者進行 siponimod 藥物動力學評估。部分型態 (例如*5、*6、*8、*11) 與酶的功能降低或喪失有關。據估計，非裔人口帶有 CYP2C9 *5、*6、*8、*11 對偶基因的綜合比例約為 10%，拉丁美洲/西班牙裔約為 2%，白種人和亞裔為< 0.4%。

給予單一劑量 0.25 mg siponimod 之後，相較於完整代謝者(CYP2C9*1/*1)，CYP2C9*2/*3 和 CYP2C9*3/*3 基因型的受試者，AUC_{inf} 和 AUC_{last} 分別約高出 2 和 4 倍，而 C_{max} 分別僅微幅升高 21%和 16%。帶有 CYP2C9*2/*3 和 CYP2C9*3/*3 基因者的平均半衰期延長，分別是 51 小時和 126 小時。

在給予 CYP2C9 完整代謝者(CYP2C9*1/*1 和 CYP2C9*1/*2) MS 病人多劑口服 siponimod 後，擬似全身清除率(CL/F)估算約為 3.11 L/h。CYP2C9*2/*2、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*3 和 CYP2C9*3/*3 基因型受試者的 Cl/F 分別是 2.5、1.9、1.6 和 0.9 L/h。由於 CYP2C9*1*2 受試者的擬似清除率估計值與 CYP2C9*1/*1 受試者相近，預期兩基因型會有近似的 siponimod 暴露量。相較於 CYP2C9*1/*1 受試者，CYP2C9*2/*2、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*3 和 CYP2C9*3/*3 受試者的 siponimod AUC 升高分別高出約 25%、61%、91%和 285%*[請見用法用量(2.1, 2.3)與禁忌症(4)]*。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生殖能力受損

致癌性

曾在小鼠和大鼠當中進行 spinomod 的口服致癌試驗。對小鼠投予 siponimod (0、2、8 或 25 mg/kg/day)長達 104 週後，雌鼠在所有劑量下顯示惡性淋巴瘤增加，以及雄鼠和雌鼠在所有劑量下顯示血管肉瘤與合併血管瘤與血管肉瘤增加。測試的最低劑量約為建議人體劑量(RHD) 2 mg/day(依據體表面積(mg/m^2))的 5 倍。

在大鼠中投予 siponimod (雄鼠為 0、10、30 或 90 mg/kg/day；雌鼠為 0、3、10 或 30 mg/kg/day)達 104 週，發現雄鼠在最高測試劑量下的甲狀腺濾泡細胞腺瘤與合併甲狀腺濾泡細胞腺腫和惡性腫瘤增加。這些結果可能繼發於大鼠中肝酵素誘導，而在人體當中未認定相關。最高測試劑量下的血漿 siponimod 暴露量(AUC)，大約是 RHD 下人體當中的 200 倍。

致突變性

Siponimod 在一系列*體外*(*in vitro*) (Ames，哺乳動物細胞中的染色體異常)與*體內*(*in vivo*)測定(小鼠與大鼠中的微核)中呈現陰性。

生殖能力受損

在交配之前與交配期間對雄大鼠(與未接受治療的雌鼠交配)口服投予 siponimod (0、2、20 或 200 mg/kg)，發現所有劑量均有劑量相關的交配間隔增加。最高測試劑量下，觀察到著床位置減少、著床前流產增加與活胎數目減少。對生育力無不良反應之作用的劑量(20 mg/kg)約為 RHD 的 100 倍(以 mg/m^2 計算)。

在交配前與交配期間對雌大鼠(與未接受治療的雄鼠交配)口服投予 siponimod (0、0.1、0.3 或 1 mg/kg)，並且持續至懷孕期第 6 天，直到最高測試劑量(1 mg/kg)都未觀察到對生育力有所影響。最高測試劑量下的血漿 siponimod 暴露量(AUC)，大約是 RHD 下人體當中的 16 倍。

14 臨床試驗

在一項隨機分配、雙盲、平行分組、安慰劑對照、事件發生時間(time-to-event)試驗(試驗 1)當中，對納入試驗前 2 年有失能惡化、但 3 個月內無復發，且進入試驗時(NCT 01665144)擴展殘疾狀況量表(EDSS)分數為 3.0-6.5 分的次發進展型多發性硬化症(SPMS)病人評估 MAYZENT 療效。

病人經由隨機分配接受每日一次 MAYZENT 2 mg 或安慰劑，並在開始治療時採用劑量調升療程*[請見用法用量(2.2)]*。在篩選期、試驗期間每 3 個月以及疑似復發時進行評估。在篩選期及每 12 個月進行核磁共振攝影評估。

主要試驗指標為 3 個月確證殘疾惡化(comfirmed disability progression, CDP)的時間，其評量方式為病人連續 3 個月的 EDSS 比基期增加至少 1 分(基期 EDSS 為 5.5 或以上的病人增加 0.5 分)。預先指定的階層分析包含有主要療效指標以及 2 個關鍵次要療效指標，分別是 3 個月確證計時 25 英尺行走測驗(T25W)比基期惡化至少 20%，以及影像學 T2 病灶體積相較於基期之變化。其他療效指標包含年度復發率(復發次數/年)，以及發炎疾病活性的核磁造影量測值。上述的其他療效指標未納入多重檢定調整。

試驗期間依個別病人而定(試驗期間中位數為 21 個月，範圍為 1 天至 37 個月)。

試驗 1 隨機分配 1651 位病人接受 MAYZENT 2 mg (N = 1105)或安慰劑(N = 546)治療；82% MAYZENT 治療組病人和 78%安慰劑治療組病人完成此試驗。年齡中位數是 49.0 歲，95%病人是白種人，60%為女性。疾病持續時間中位數是 16.0 年，基期 EDSS 分數中位數是 6.0 (56%病人的基期 EDSS ≥ 6.0)；36%病人進入試驗前 2 年有至少一次復發；22%可提供造影記錄的病人有至少一處釓(gadolinium)顯影病灶(依據基期核磁共振攝影掃描)；78%病人先前曾接受 MS 治療。

結果顯示於表 4。根據事件發生時間(time-to-event)分析，MAYZENT 降低 3 個月確證殘疾惡化(CDP)風險的效果優於安慰劑(風險比[HR]0.79，$p < 0.0134$；請見圖 1)。MAYZENT 與安慰劑相比，並未顯著延緩計時 25 英尺行走惡化 20%的時間。MAYZENT 治療組病人相較於安慰劑組，在年度復發率相對減少 55%。年度復發率絕對降低值為 0.089。雖然 MAYZENT 比起安慰劑組，對於活躍期(active)SPMS 病人(例如試驗前 2 年有 MS 復發的 SPMS 病人)殘疾惡化有顯著的作用，但 MAYZENT 在非活躍期(non-active)SPMS 病人的效用不具統計顯著性(請見圖 2)。

表 4 試驗 1 的臨床與核磁共振攝影結果

	MAYZENT	**安慰劑**
臨床結果		
確證殘疾惡化病人比例[1]	26%	32%
相對風險降低	21% (p = 0.0134)*	
絕對風險降低	6%	
確證計時25英尺行走惡化的病人比例	40%	41%
	p = NS	
年度復發率[2]	0.071	0.160
相對降幅(%)	55%	
絕對降幅	0.089	
核磁造影終點指標		
T2病灶體積自基期以來變化(mm^3) (95% CI) [3]	184 (54; 314)	879 (712;1047)

所有分析均針對全分析集合(full analysis set; FAS)進行，此集合包含服用至少一劑試驗藥物的所有隨機分配受試者。p 值為雙尾(two-sided)。
(1) 定義為擴展殘疾狀況量表(EDSS)評分自基期以來升高 1.0 分以上(基期分數 5.5 或以下者)，或是基期分數高於 5.5 則為 0.5 分以上。3 個月確證惡化。Cox 比例危險模型
(2) 定義為每年確證復發的平均數目(依據復發事件的負二項迴歸模型估算)
(3) 第 12 個月與第 24 個月平均的調整後平均值
* 統計顯著
NS 無統計顯著

圖 1 根據 EDSS 確證殘疾惡化的時間(試驗 1)

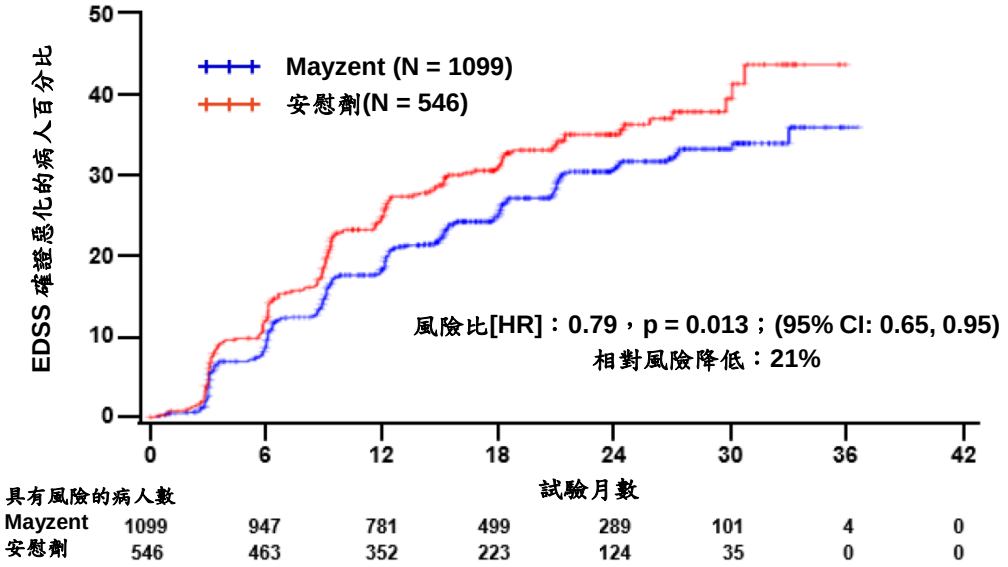
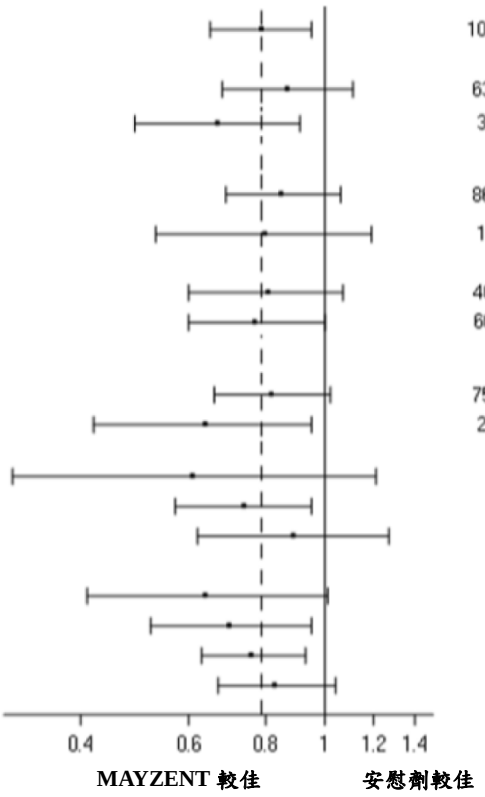


圖 2　　根據 EDSS 確證殘疾惡化的時間(試驗 1)，亞群分析



亞群	危險比(95% CI)	佔總族群的%	MAYZENT n/N (%)	安慰劑 n/N (%)	HR (95% CI)
整體		100.0	288/1099 (26.2)	173/546 (31.7)	0.79 (0.65, 0.95)
納入試驗之前 2 年內復發					
- 否		63.9	190/ 708 (26.8)	101/343 (29.4)	0.87 (0.68, 1.11)
- 是		35.9	98/ 388 (25.3)	72/202 (35.6)	0.67 (0.49, 0.91)
試驗期間復發					
- 否		86.9	237/ 986 (24.0)	122/444 (27.5)	0.85 (0.69, 1.06)
- 是		13.1	51/ 113 (45.1)	51/102 (50.0)	0.80 (0.53, 1.19)
性別					
- 男性		40.0	129/ 435 (29.7)	75/223 (33.6)	0.81 (0.60, 1.07)
- 女性		60.0	159/ 664 (23.9)	98/323 (30.3)	0.77 (0.60, 1.00)
基期時 Gd 增強 T1 病灶數					
- 0		75.6	219/ 828 (26.4)	128/415 (30.8)	0.82 (0.66, 1.02)
- ≥ 1		21.3	61/ 236 (25.8)	40/114 (35.1)	0.64 (0.42, 0.95)
基期年齡*					
- 20 歲					0.61 (0.31, 1.21)
- 40 歲					0.74 (0.57, 0.95)
- 60 歲					0.89 (0.62, 1.27)
基期 EDSS*					
- 3.0					0.64 (0.41, 1.01)
- 4.0					0.70 (0.52, 0.95)
- 5.0					0.76 (0.63, 0.93)
- 6.0					0.83 (0.67, 1.04)

*列出的 HR 和 95% CI 係為年齡與 EDSS 數值範圍的模型估算值。

16　供應/貯存與處置方式

16.1　供應方式

MAYZENT 膜衣錠的供應如下：

0.25 mg 錠劑：淺紅色、無刻痕、圓形雙凸面膜衣錠帶有斜面切邊，一面有諾華標誌的凹入圖案而另一面則是「T」的凹入圖案。

起始藥包* - 日曆形式的泡殼片裝，內有 12 顆 0.25 mg 錠劑

*此起始藥包僅供接受 2 mg 維持劑量的病人使用。

2 mg 錠劑：淺黃色、無刻痕、圓形雙凸面膜衣錠帶有斜面切邊，一面有諾華標誌的凹入圖案而另一面則是「II」的凹入圖案。

本品之包裝為 PA/AL/PVC-AL 鋁箔盒裝

16.2 貯存與處置方式

MAYZENT 0.25mg 與 2mg 膜衣錠應以原包裝 PA/AL/PVC 鋁箔存放在 2-8°C。
此外，為便於病人使用，2mg 劑量膜衣錠以原包裝 PA/AL/PVC 鋁箔在 30°C 且未超過保存期限的條件下，最多可存放 3 個月。

17 告知病人資訊

告知病人閱讀 TFDA 核准的病人用藥指引。

告訴病人未與開立處方的醫師討論前，不可擅自停用 MAYZENT 藥物。若在初始劑量調升期間漏服一劑調整劑量(titration dose)，或維持劑量已停用連續四天以上而欲再度使用 MAYZENT，必須重新開始總共 5 天的劑量調升療程(從每日口服 0.25 mg 開始*[請見表 1])*。告知病人若不小心服用 MAYZENT 藥物過量，應聯絡醫師。

<u>感染的風險</u>

告訴病人 MAYZENT 服藥期間可能使得感染風險增加，有些感染可能危及生命，因此如果有感染症狀，應聯絡醫師*[請見警語與注意事項(5.1)]*。告知病人在 MAYZENT 治療期間及停藥後 4 週內應避免接種某些含有活病毒的疫苗(減毒活疫苗)，而且如果排定接種非減毒活疫苗，應對個別病人進行風險效益評估，以決定繼續或暫停 MAYZENT 治療。告訴病人曾使用或合併使用對免疫系統有抑制作用的藥物，可能提高感染風險。

<u>黃斑部水腫</u>

告知病人 MAYZENT 可能導致黃斑部水腫，並且如在 MAYZENT 用藥期間有視力改變的情況，應聯絡醫師*[請見警語與注意事項(5.2)]*。告訴患有糖尿病或有葡萄膜炎病史的病人，他們發生黃斑部水腫的風險會提高。

<u>心臟方面的影響</u>

告知病人開始 MAYZENT 治療後會讓心跳暫時降低*[請見警語與注意事項(5.3)]*。告訴病人為降低這種影響，需要進行劑量調升療程。告知病人若劑量調升期間漏服藥物超過 24 小時，或者連續漏服 4 劑以上每日維持劑量，也需要再次行總共 5 天的劑量調升療程*[請見用法用量(2.2,2.4)與警語與注意事項(5.3)]*。告訴某些已經有特定心臟問題的病人，當使用第一劑、治療中斷或停止一段時間後重新開始治療時，他們需要在醫師診間或其他單位接受留觀至少 6 小時*[請見用法用量(2.3)]*。

<u>呼吸方面的影響</u>

告知病人若新發生呼吸困難或症狀惡化，都應聯絡醫師*[請見警語與注意事項(5.4)]*。

<u>肝損傷</u>

告訴病人 MAYZENT 可能升高肝臟酵素。告知病人若在治療期間出現原因不明的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、厭食或黃疸和/或尿色變深，則應聯絡醫師*[請見警語與注意事項(5.5)]*。

懷孕和胎兒風險

告訴病人根據動物實驗數據顯示，MAYZENT 可能導致胎兒損傷，因此懷孕婦女不可以使用 MAYZENT *[請見警語與注意事項(5.8)]*。應與具生育能力女性討論目前是否懷孕、是否可能懷孕或打算懷孕。告知具生育能力的女性在接受 MAYZENT 治療期間以及停止 MAYZENT 治療後 10 天，必須採取有效的避孕措施。告知女性病人若懷孕或打算懷孕，應立刻告知處方醫師*[請見警語與注意事項(5.8)與使用於特殊族群(8.1, 8.3)]*。接受 MAYZENT 治療期間亦不建議哺乳。

可逆性後腦病變症候群

告知病人如有突發性嚴重頭痛、心理狀態改變、視力障礙或癲癇等任何症狀，應立刻告知醫護人員。告訴病人若延遲治療可能導致永久性的神經後遺症*[請見警語與注意事項(5.9)]*。

停用 MAYZENT 後殘疾顯著增加

告訴病人過去曾有停用另一種類似 MAYZENT 的鞘氨酸 1-磷酸鹽(S1P)受體調節劑，而發生殘疾情況顯著增加。告知病人如果在停用 MAYZENT 後發現 MS 症狀惡化，應聯絡醫師*[請見警語與注意事項(5.11)]*。

停止 MAYZENT 治療後的免疫系統作用

告知病人 MAYZENT 在最後一劑後最長達 3-4 週，仍可能持續造成影響，例如周邊淋巴球計數降低*[請見警語與注意事項(5.12)]*。

貯存與處置方式

告知病人將 0.25mg 與 2mg 劑量的藥錠以原包裝 PA/AL/PVC 鋁箔存放在 2-8°C。
為便於使用，病人可將 2mg 劑量的藥錠以原包裝 PA/AL/PVC 鋁箔在 30°C 且未超過保存期限的條件下，存放最多 3 個月。*[請見供應/貯存與處置方式(16.2)]*。

製造廠：Novartis Pharma Stein AG
廠　址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland
分包裝廠: Siegfried Barbera, S.L.
分包裝廠之廠址: Ronda Santa Maria, 158, 08210 Barbera Del Valles Barcelona, Spain
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, 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

IPL-06 Aug 2020; USPI_Mar-2019; IPL-06May2021
TFDA: 1101410208
TWI-211021