

Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表

日期：109 年 12 月

藥品成分	Fingolimod
藥品名稱 及許可證字號	衛生福利部核准含 fingolimod 成分藥品製劑許可證共 2 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	詳如附件
藥理作用機轉	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。
訊息緣由	2020/11/10 歐洲藥品管理局(EMA)發布曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療之病人發生急性肝衰竭且需肝臟移植以及臨床上具意義的肝臟損傷之案例，故擬更新仿單安全警訊以降低藥物誘發肝損傷(DILI) 之風險。 網址： https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/gilenya-fingolimod-updated-recommendations-minimise-risk-drug-induced-liver-injury-dili_en.pdf
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> EMA 近期回顧含 fingolimod 成分藥品之安全性資料，除接獲曾有 3 例使用該成分藥品治療之病人發生肝衰竭進而需進行肝臟移植之通報案例，亦接獲其他具臨床意義之肝損傷通報案例，其肝損傷症狀，包含顯著的血清肝臟酵素上升及膽紅素上升等，而該等不良反應最早可能在首次給藥的 10 天後發生，亦可能於長期使用後發生。 在上市前臨床試驗期間，接受含 fingolimod 成分 0.5 毫克藥品治療的成人病人有 8% 出現肝臟轉胺酶(ALT)上升超過正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 的 3 倍或以上，有 1.8% 出現 ALT 上升超過正常值上限的 5 倍。當病人 ALT 上升超過正常值上限 5 倍時應停藥，且部分病人於停藥後再次使用含 fingolimod 成分藥品治療會再次發生 ALT 上升，顯示該不良反應與該成分藥品間具相關性。 ALT 上升為含 fingolimod 成分藥品非常常見之不良反應，但依據近期接獲通報案例之嚴重情形，EMA 將強化該成分藥品仿單中有關肝功能監測和停藥標準之建議以降低 DILI 風險： <ul style="list-style-type: none"> 在開始治療前、治療期間的第 1、3、6、9 及第 12 個月應執行肝功能檢查 (包含血清膽紅素)，且之後應定期監測肝功能至停藥後的 2 個月。 若無臨床症狀，但肝臟轉胺酶檢驗值：

	<ul style="list-style-type: none"> ✧ 大於 3 倍但小於 5 倍正常值上限且未伴隨膽紅素上升時，應更頻繁監測肝功能（包含血清膽紅素及鹼性磷酸酶）。 ✧ 至少 5 倍正常值上限或至少 3 倍正常值上限且伴隨膽紅素上升時，應停藥。若病人的肝功能檢驗值回復正常，於審慎評估風險效益後可考慮重新使用含 fingolimod 成分藥品進行治療。 ● 若出現疑似肝功能障礙的臨床症狀： <ul style="list-style-type: none"> ✧ 應即時確認肝臟酵素和膽紅素值，若確認有顯著肝損傷時應停藥。除非病人的肝損傷症狀和徵候證實有合理的替代病因，否則不應再次使用該成分藥品治療。
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>◎ 食品藥物管理署說明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 經查，我國核准含 fingolimod 成分藥品許可證共 2 張，許可證持有商皆為台灣諾華股份有限公司，其中文仿單刊載如下： <ol style="list-style-type: none"> i. 「禁忌症」：「重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)」。 ii. 「警語及注意事項」刊載「對肝臟的影響：接受 Gilenya 治療的病人可能會有肝臟酵素的上升(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。」。 iii. 「不良反應」刊載「肝臟酵素濃度上升 (ALT, GGT, AST)：很常見」及「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」。

iv. 「**使用於特殊族群**」刊載「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。輕度至中度肝功能不全病人無需調整劑量」。

2. 本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 曾有使用含 fingolimod 成分藥品治療的病人發生急性肝衰竭而需肝臟移植以及具臨床意義之肝損傷案例。

2. 含 fingolimod 成分藥品**禁用於重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)**的病人。

3. 在開始使用含 fingolimod 成分藥品治療前，需有近期的（例如 6 個月內）轉胺酶及膽紅素血中濃度的報告。

4. 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，應停止該成分藥品治療。曾患有肝臟疾病的病人，服用該成分藥品治療時，可能會增加肝臟酵素血中濃度上升的風險。

5. 應告知病人若出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振、黃疸、深色尿液等，應立即回診尋求醫療協助。

◎ **病人應注意事項：**

1. 若您曾經或是現在有肝臟相關病史，就醫時應主動告知醫療人員，醫師將審慎評估您使用該成分藥品的風險效益。

2. 若您於用藥後出現疲累、皮膚或眼睛變黃、深色尿液、腹痛、噁心、嘔吐、食慾降低等症狀時，請立即回診尋求醫療協助。

3. 若您對用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

含 Fingolimod 成分藥品許可證

中文商品名	許可證字號	適應症
捷力能膠囊 0.25 毫克	衛部罕藥輸字第 000059 號	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)。
捷力能膠囊 0.5 毫克	衛署罕藥輸字第 000025 號	成人與 10 歲及以上且體重大於 40 公斤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)。