

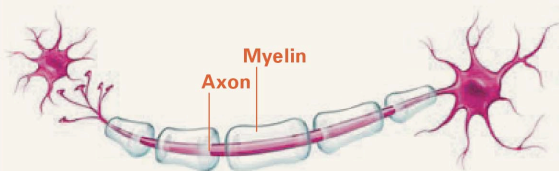
認識多發性硬化症 及 用藥指引



甚麼是「多發性硬化症」？

- 多發性硬化症是一種終身疾病。多發性硬化症患者的免疫系統破壞及損害保護中樞神經系統（包括腦，脊髓和神經視覺神經）的髓鞘。這種損害可以減慢或中斷神經細胞之間傳遞的信號，導致多發性硬化症的症狀¹
- 多發性硬化症的確切病因不明，許多醫生和科學家認為人體免疫系統的異常反應是損害中樞神經系統的重要原因。¹
- 例如：白血細胞正常作用是幫助保護身體免受感染，但是多發性硬化症患者的白血細胞會在毫無原因下對自己的身體進行攻擊。結果，白血細胞可能會攻擊正常及健康的神經細胞並引起炎症¹
- 中樞神經系統內的炎症反復發作是多發性硬化患者症狀的特點。這些反復發作稱為「攻擊」或「復發」¹
- 病人復發的症狀因人而異，但一般包括以下症狀：¹
 - 行走問題
 - 麻痺或針刺感覺
 - 視力問題
 - 失去平衡
- 當每次發作後復原，過了一段時間後又復發，症狀再次出現。這種發病形式被稱為復發緩解型多發性硬化症（Relapsing Remitting Multiple Sclerosis）¹

如何損害患者的中樞神經？



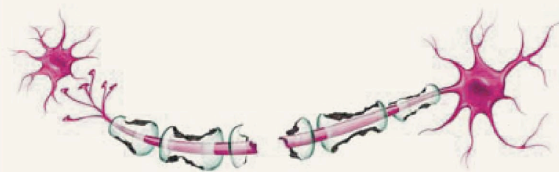
正常的神經元²

在一個健康的神經元中，由於有髓鞘保護下的神經軸突，神經信號迅速傳遞



受損神經元²

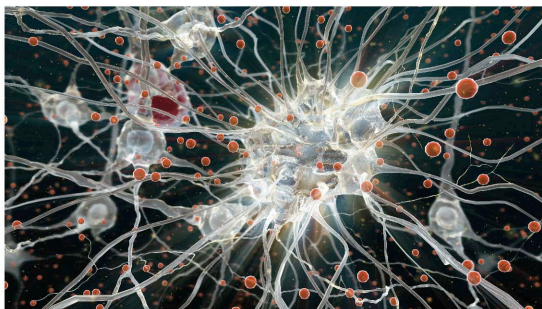
由於免疫系統引致髓鞘被破壞及攻擊(脫髓鞘)導致多發性硬化症的症狀



切斷的神經元²

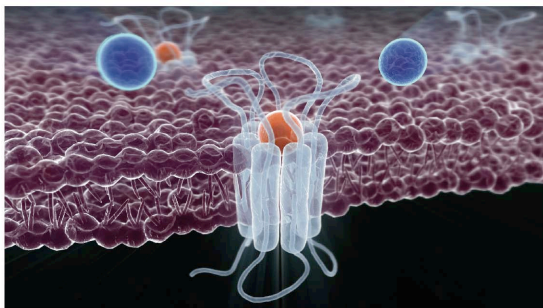
髓鞘的不斷脫落可能會嚴重損壞及中斷軸突。這導致一個永久性中斷傳遞信號的神經細胞，這是殘疾的主要原因

Gilenya™ 是甚麼？



- Gilenya™是一種稱為鞘氨醇1-磷酸（Sphingosine-1-Phosphate）受體調節劑治療多發性硬化症的口服藥物³
- Gilenya™可以使多發性硬化症復發較少。雖然Gilenya™ 未能治愈多發性硬化症，但它可以減緩一些由多發性硬化症所造成的身體損害³
- Gilenya™有助於阻止免疫系統攻擊中樞神經系統及減少由多發性硬化症所造成的神經損傷。 Gilenya™防止某些白血細胞（淋巴細胞）離開淋巴結進入血液，因此較少的淋巴細胞可以進入大腦和脊髓。當較少的淋巴細胞進入中樞神經系統，便可以減少炎症和神經細胞的損傷³
- 如果停止服用Gilenya™，淋巴細胞就會開始離開淋巴結，淋巴細胞在血液中的數量會在一至兩個月後返回到正常水平。如果你對Gilenya™有任何疑問，可向你的醫生或護士查詢³

為何選用Gilenya™ ？



- Gilenya™已獲得美國食物及藥物管理局及歐州藥物管理局認可作治療多發性硬化症的口服藥物⁴⁻⁵
- Gilenya™作治療多發性硬化症研究是有史以來最大的多發性硬化症臨床試驗之一。
- 這兩個臨床試驗包括Gilenya™與干擾素β-1a IM在一年的對比研究及Gilenya™與安慰劑在兩年的對比研究⁶⁻⁷
- 在這兩個研究中，Gilenya™已被證明可減少一半或稍微一半的攻擊頻率。意思是指服用Gilenya™能減少發作的機會，並往往比服用干擾素β-1a IM或安慰劑為佳⁶⁻⁷
- 在這兩個相同的臨床研究中，Gilenya™亦被證明能延長無復發期的時間⁶⁻⁷
 - 在兩年的研究結束時，70%的患者服用Gilenya™沒有出現復發，相比安慰劑的46%為佳
 - 在一年的研究結束時，83%的患者服用Gilenya™沒有出現復發，相比治療干擾素β-1a IM的69%為佳
- 在兩年研究中，Gilenya™亦被證明可延緩殘疾進展
- 暫時還未知道Gilenya™對於治療年齡18歲以下患者³的安全性及效用性

在服用Gilenya™之前，請將全部的健康情況告知你的主診醫生

- 包括過去或現在有否遇到以下的情況：³
 - 不規則或異常心跳（心律不正）
 - 心跳率低於每分鐘55次
 - 心臟問題
 - 過去曾否出現昏厥（暈厥）
 - 出現發燒或受到感染，或你的身體沒有抵禦感染的能力。如果你曾患有水痘或接種水痘疫苗，請告知你的醫生。你的醫生可能會對你進行水痘病毒的血液測試。你可能需要先接種水痘疫苗，待一個月後才開始服用 Gilenya™
 - 眼部問題，尤其是稱為葡萄膜炎的眼睛發炎情況
 - 糖尿病
 - 呼吸問題
 - 肝臟問題
 - 高血壓
- 患上心臟疾病或服用降低心跳率的藥物並不建議服用Gilenya™。請告知你的醫生關於你的身體狀況。如醫生認為Gilenya™治療有利多於弊，服用Gilenya™時需進行額外的監控（隔夜觀察）。

在服用Gilenya™之前，告知你的醫生所有你服用的藥物³

- 包括處方藥物和非處方藥物、維生素和草本補充劑
- 清楚知道你服用那些藥物，保留一份關於你的藥品清單，在服用新藥的時候，將清單給予你的醫生和藥劑師作參考
- Gilenya™與其他藥物一同服用可能會引致藥物互相影響，帶來嚴重的副作用
- 特別需要告知你的醫生如你有服用/接受治療心臟問題或高血壓的藥物
 - 治療心臟問題或高血壓的藥物
- 疫苗：如果你在開始服用Gilenya™前的一個月內曾接種疫苗，請告知你的醫生。在接受Gilenya™治療期間以及停服Gilenya™後至少兩個月內，你都不應接種某些疫苗。如果你接種某些疫苗，你可能會受到該疫苗的病原體感染。在接受Gilenya™治療期間，疫苗可能不能發揮正常作用
- 有可能會增加你受到感染機會的藥物，例如治療癌症或控制你的免疫系統的藥物
- 透過口服方式服用酮康唑（一種抗真菌的藥物）
- 如有任何疑問關於服用藥物，請向你的主診醫生查詢

在服用Gilenya™時注意事項及可能出現的副作用

- 心跳率減慢及不規則的心跳：在首次服用Gilenya™時可能導致患者的心跳率減慢，這可能會讓患者感到頭暈或血壓下降。在首次服用Gilenya™時，患者可能遇到的症狀如頭暈、眼花、噁心、心悸或感覺不舒服，患者應立即通知你的醫生。醫生會在首次服用藥物的六小時(或更長時間)在手術室或診所內監察患者的情況，留意有否出現任何副作用，醫生將啟動適當的措施及繼續觀察直至症狀解決³
- 在首次服用Gilenya™之前，醫生會替患者進行
 - 基線心電圖（ECG）
 - 血壓及心跳率檢查
- 在首次服用Gilenya™的首六小時，醫生會替患者進行
 - 每隔一小時的脈搏和血壓檢查，也可能會在這段時間內進行連續的心電圖監測
 - 在結束觀察時的心電圖
- 感染：在服用Gilenya™期間患者可能增加感染的風險。在服用Gilenya™期間或停藥後兩個月內，如果有感染、發燒、或覺得有流感症狀，患者應該立即向醫生報告³

在服用Gilenya™時注意事項及可能出現的副作用

- 視覺症狀：Gilenya™可能導致眼睛視網膜出現水腫問題，稱為黃斑點水腫。在服用Gilenya™治療期間或停藥後兩個月內，如注意到出現視力上的改變，請告訴你的主診醫生³
- 肝臟功能：Gilenya™可能會導致肝臟功能測試出現異常結果。患者可能不會注意到任何症狀，但如果發現皮膚或眼白出現變黃、尿液異常昏暗、原因不明的噁心、嘔吐或疲勞，應馬上告訴你的主診醫生。在開始服用Gilenya™之前及服用期間1，3，6，9及12月，醫生會替患者進行血液測試以檢查肝臟情況³

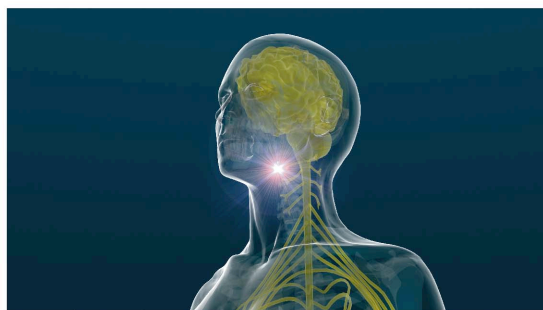
如果服用Gilenya™後，出現任何不適，請立即告知你的主診醫生

關於正在懷孕或計劃懷孕患者的 注意事項

- 在服用Gilenya™前，需進行懷孕測試及呈陰性反應³
- Gilenya™可能會對腹中的胎兒構成傷害，應避免在服用Gilenya™期間或在停服Gilenya™後兩個月內懷孕³
- 應在 Gilenya™治療期間以及在停服Gilenya™後兩個月內向主診醫生查詢關於節育的可靠方法³
- 如在接受Gilenya™治療期間及停服Gilenya™後兩個月內發現懷孕（計劃或意外懷孕），必須立即向主診醫生報告³

應該如何服用Gilenya™ ？

- 將會在醫生的診所或醫院獲取首劑Gilenya™，在首次服用Gilenya™後，必須接受六小時的觀察³
- 完全按照醫生指示服用Gilenya™
- 每日服用Gilenya™一次³
- 空肚或飽肚服用Gilenya™也可以³
- 在未跟醫生商談之前，請勿停服Gilenya™³
- 如果您在開始服用Gilenya™的首兩周中斷服藥超過一天，或在第三至四周內中斷服藥超過7天，或在一個月後中斷服藥超過兩周，可能會再次出現心跳率減慢的情況。當重新啟動Gilenya™治療時，醫生會決定觀察你的心跳率、檢查血壓（每隔一小時）及進行心電圖。如有需要，醫生也可能決定隔夜觀察患者。
- 訂立服藥習慣如刷牙後服藥或早餐後服藥，並且家人也可以定時提醒服藥
- 可設立服藥日曆來紀錄服藥情況



注意事項：處方前請先參閱所有處方資料。

敘述：0.5毫克硬膠囊。

適用症：

Gilenya適用於下列高活性活躍性復發／緩解型多發性硬化症的成年患者作為單一藥物治療：

- 經過β干擾素治療但病況仍然十分活躍的患者。這些患者可以被定義為對完整療程及足夠劑量的β干擾素治療並無反應（一般最少經過一年療程）的患者。患者在之前一年，在療程中至少曾復發一次，以及顱內磁力共振追蹤有至少九個T2-高密度病灶或至少一個使用乳增強劑後發現的病灶。“治療無反應者”也可以被定義為與之前一年相比，復發率並無任何改善或更高，或持續嚴重復發的患者。
- 快速演變嚴重復發／緩解型多發性硬化症的患者，即在過去一年內有兩次或以上令患者痛癢的病發，以及與最近一次磁力共振追蹤相比，使用乳增強後顱內磁力共振追蹤發現多一個或以上病灶或T2病灶有顯著增加的情況。

劑量規定：

成人：每日口服一顆0.5毫克膠囊。

兒童和青少年：不適用（沒有對這群組進行臨床試驗研究）。

特殊患者：對腎功能受損、輕度至中度肝功能受損，或年老（因為對年老患者的處方的經驗有限，應謹慎處方）患者不須調整劑量。應謹慎處方予重度肝功能受損的患者。

禁忌症候：禁用於已知患有免疫缺陷綜合症的患者，會增加機會性感染風險的患者；包括免疫功能低下的患者（包含正接受抑制免疫系統藥物或是因先前使用藥物導致免疫功能低下），重度活動性感染，活動性慢性感染（肝炎、肺結核），已知活性惡性腫瘤（皮膚基底細胞惡性腫瘤除外），嚴重肝功能受損（Child-Pugh評級C）的患者，對該藥劑主要成分或其中任何一種輔料有過敏症者。

注意事項／警告：應對所有患者在服用首劑前和服用藥物6小時觀察期結束後進行心電圖檢查。在6小時觀察期間，應每小時量度心搏率和血壓。在開始治療的首兩周中斷服藥超過一天，或在療程的第3至4周內中斷服藥超過7天，或在開始治療一個月後中斷服藥超過兩周，再次開始用藥就應再採取上述的預防措施。如果服藥後，患者出現現緩慢性心律失相相關症狀，或出現二級或更高級別的心臟房室傳導阻滯病發，或服藥後6小時的心搏率是服藥後最低的心搏率，或其心搏率低於每分鐘45時，應觀察患者直至其症狀及現象消失。如有必要，應採取適當的管理措施。若患者服藥6小時後的心電圖顯示QTc間期>500毫秒，應對患者進行過夜監測。若患者在服用首劑的觀察期間，需要使用藥物改善症狀，應對患者進行過夜監測，並在患者服用第2劑藥物後，採取與首次用藥後相同的預防措施。◆服用Gilenya可能會產生嚴重的心律紊亂，因此不應處方給患有二級或更高級別的心臟房室傳導阻滯、病竇綜合症或竇房心臟傳導阻滯的患者使用。也不應處方Gilenya給已確診患有缺血性心臟疾病、心肌梗死病史、充血性心臟衰竭、心臟驟停、腦血管疾病、無法控制的高血壓或未經治療重度睡眠呼吸暫停症的患者，因為這些患者對於心動過緩的情況可能沒有很好的耐受性。◆不應處方Gilenya給有顯著QT間期延遲（QTc間期>470毫秒（女性）或>450毫秒（男性））或有QT間期延遲相關風險（如低鉀血症、低鎂血症或先天性QT間期延遲）的患者使用。◆對於有反覆暈厥或症狀性心動過緩病史的患者，使用Gilenya前應評估整體利益與風險。◆如有上述風險的患者考慮服用Gilenya，開始前應尋求心臟專科醫生的建議，以決定首次治療時應採用的監測（應過夜）方式。◆Gilenya一般不應處方給正在使用β-受體阻滯劑、降低心搏率鈣通道阻滯劑或其他可能會降低心搏率的物質的患者（這方面的臨床研究經驗有限，可能會導致嚴重心動過緩或心臟傳導阻滯）。若考慮使用Gilenya治療，建議應尋求心臟專科醫生的建議，轉用不會降低心搏率的藥物或在首次治療時採取適當的監測（應過夜）措施。服用首劑1小時後，心搏率會開始降低，並在6小時內達到首日用藥的最低心搏率。在長期服用Gilenya的情況下，心搏率會在一個月內恢復到原先的心搏率基準線。◆對於無水痘病史或沒接種過帶狀疱疹病毒疫苗（VZV）疫苗的患者，應在開始治療前進行VZV抗體測試。應考慮為VZV抗體呈陰性的患者接種帶狀疱疹病毒疫苗，並將開始治療的時間延遲1天，以便疫苗產生預防全效。◆受感染的風險會增加。在治療期間和直至停止治療後2個月的淋巴細胞數目會減少。治療期間和直至停藥後2個月內，若患者有任何感染的症狀，均應為患者進行有效的診斷並採取適當的治療策略。若感染情況嚴重，應考慮停止治療，並在重新開始治療前再次評估效益風險。◆治療會增加黃斑水腫的風險（特別對於有葡萄膜炎病史和糖尿病的患者）。建議在首次治療3至4個月後為患者進行眼科檢查。對於高風險患者更應在首次治療前和治療期間為患者定期進行眼科檢查。若患者出現黃斑水腫的症狀，應考慮停止治療。◆應謹慎處方予出現肝功能障礙症狀的患者。若確診肝臟受到顯著的損傷時應停止用藥。◆給正在使用natalizumab的患者切換至使用Gilenya時應小心謹慎，因為natalizumab的半衰期較長。

孕婦：除非效益大於風險，否則不建議處方予孕婦。育齡的婦女應採取充分的避孕措施。

哺乳期女性患者：不建議處方予哺乳期的女性患者。

藥物交互作用：不建議與Ia類（如quinidine, procainamide）和第三類（如amiodarone, sotalolol）等抗心律失常藥物同時使用。◆不建議在開始治療時與β-受體阻滯劑、降低心搏率鈣通道阻滯劑（如diltiazem, verapamil, diltiazem或ivabradine），或與其他可能會降低心搏率（如digoxin）的藥物同時使用。◆在治療期間和直至停止治療後2個月內，應謹慎與抗腫瘤免疫抑制劑或免疫調節劑同時使用。◆從具有有效免疫效果的藥物（如natalizumab或mitoxantrone）切換至Gilenya時應小心謹慎。◆服用Gilenya期間，不建議使用減毒活疫苗；在治療和直至停止治療2個月內，其他疫苗的防疫成效可能會被降低。

不良反應

很常見（>10%）：流感病毒感染、頭痛、腹瀉、腰痛、肝酶升高、咳嗽。

常見（1至10%）：支氣管炎、鼻炎、腸胃炎、疱疹病毒感染、體弱感染、心動過緩、頭暈、感覺異常、頭痛、乏力、濕疹、脫髮、皮膚瘙癢、體重下降、呼吸困難、抑鬱症、眼痛、視力模糊、高血壓、白細胞減少、淋巴細胞減少。

少見（<1%）但可能導致嚴重後果：肺炎、黃斑水腫。

上市後經驗

在六小時觀察期間，觀察到有單獨的瞬眼自發性解決完全房室阻滯的情況。

觀察到罕見的不可逆後部白質腦病綜合症的情況。

包裝與售價：28顆。

法令規範：PISIS3。

歐盟藥品管理局2013年4月（CDs 2012年7月）

References:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al Multiple Sclerosis N Engl J Med 2010; 343(13):938-952 2. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Demyelination>
3. Gilenya product insert in Hong Kong 4. FDA news release <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm226755.htm> (22 Sep 2010) 5. European Medicine Agency: Summary of opinion (initial authorisation) Gilenya fingolimod (20 Jan 2011) 6. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis N Engl J Med 2010;362(5):387-399 7. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis N Engl J Med 2010;362(5):402-414