

本藥須由醫師處方使用

0.23 毫克 衛部罕藥輸字第 000077 號

0.46 毫克 衛部罕藥輸字第 000078 號

0.92 毫克 衛部罕藥輸字第 000079 號

捷保舒 膠囊 ZEPOSIA® capsules

1 適應症及用途

適用於成人復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 的治療。

2 用法用量

2.1 首次使用 ZEPOSIA 前的評估

開始 ZEPOSIA 治療前應評估以下項目：

全血球計數

取得近期 (亦即過去 6 個月內或停止先前的多發性硬化症治療之後) 的全血球計數 (CBC)，包括淋巴球計數 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

心臟評估

進行心電圖 (ECG) 檢查，確認是否存在既有的傳導異常。特定既有病症的病人，應諮詢心臟科醫師的建議 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。

肝功能檢查

取得近期 (即過去 6 個月內) 的轉胺酶及膽紅素濃度 [參閱警語及注意事項 (5.3)]。

眼科評估

有葡萄膜炎或黃斑部水腫病史的病人，應進行眼底評估，包括黃斑部 [參閱警語及注意事項 (5.7)]。

目前或過去的用藥

- 如果病人目前接受抗腫瘤、免疫抑制或免疫調節療法，或過去曾使用這些藥品，在開始 ZEPOSIA 治療前，應考量可能對免疫抑制產生非意圖的加乘作用 [參閱警語及注意事項 (5.1)，藥物交互作用 (7.1)]。
- 確認病人是否在使用可能減緩心跳速率或房室傳導的藥品 [參閱警語及注意事項 (5.2)，藥物交互作用 (7.2)]。

施打疫苗

在開始 ZEPOSIA 治療前，應檢測病人有無水痘帶狀疱疹病毒 (VZV) 抗體；抗體檢測結果陰性的病人，建議在開始 ZEPOSIA 治療前施打 VZV 疫苗 [參閱警語及注意事項 (5.1)，藥物交互作用 (7.3)]。

如果病人須施打減毒活疫苗，應在開始 ZEPOSIA 治療前至少 1 個月施打。

活動性肺結核及肝炎相關檢查

在開始治療前應排除病人具有活動性肺結核，以及活動性 B 型肝炎病毒/C 型肝炎病毒感染。

2.2 用藥資訊

維持劑量

在起始劑量調整後 (參閱起始治療)，自第 8 天開始，ZEPOSIA 的建議維持劑量為每日一次口服 0.92 毫克。

ZEPOSIA 膠囊必須完整吞服，可隨餐或空腹服用。

起始治療

開始 ZEPOSIA 治療時，應以 7 天時間逐漸增加劑量，如表 1 所示 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。

表 1：劑量遞增方案

第 1-4 天	每日一次 0.23 毫克
第 5-7 天	每日一次 0.46 毫克
第 8 天起	每日一次 0.92 毫克

2.3 治療中斷後重新開始 ZEPOSIA 治療

在開始治療的最初 2 週期間，如果錯過 ZEPOSIA 的服用劑量，應依照起始治療之劑量遞增方案重新開始治療 [參閱用法用量 (2.2)]。

如果在開始治療的 2 週之後錯過 ZEPOSIA 的服用劑量，應按原訂計畫繼續治療。

3 劑型及劑量

ZEPOSIA 為膠囊劑型，提供以下劑量：

- Ozanimod 0.23 毫克：淺灰色不透明膠囊體/淺灰色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，膠囊體印有「0.23 mg」字樣
- Ozanimod 0.46 毫克：淺灰色不透明膠囊體/橘黃色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，膠囊體印有「0.46 mg」字樣
- Ozanimod 0.92 毫克：橘黃色不透明膠囊體/橘黃色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，膠囊體印有「0.92 mg」字樣

4 禁忌症

下列病人禁用 ZEPOSIA：

- 最近 6 個月內曾發生心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、暫時性腦缺血 (TIA)、需住院治療的代償不全心臟衰竭或第 III/IV 級心臟衰竭 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 患有莫氏 (Mobitz) 第 II 型二級或三級房室 (AV) 傳導阻滯、竇房結病變症候群或竇房阻滯，除非病人已裝置心律調節器 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 患有嚴重且未治療的睡眠呼吸中止症 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 目前服用單胺氧化酶 (MAO) 抑制劑 [參閱藥物交互作用 (7.7)]
- 已知免疫不全狀態，如免疫不全症候群、或有較高伺機性感染風險之病人
- 嚴重活動性感染、急性與慢性活動性感染，例如肝炎和肺結核

5 警語及注意事項

5.1 感染

感染風險

ZEPOSIA 會使淋巴球可逆性的阻隔在淋巴組織中，因而造成周邊血液中的淋巴球數量減少，平均降至基準值的 45% [參閱臨床藥理學 (12.2)]。ZEPOSIA 可能因此增加感染的機率，有些是嚴重的感染。接受 ZEPOSIA 治療的病人，曾發生危及生命的感染和罕見的致死案例。

在開始 ZEPOSIA 治療前，應取得近期 (亦即 6 個月內或停止先前的多發性硬化症治療之後) 的全血球計數 (CBC)，包括淋巴球計數。

活性期感染的病人應延後 ZEPOSIA 治療，直到感染緩解後才開始。

在試驗 1 及試驗 2 中，ZEPOSIA 治療組病人相較於干擾素 β -1a (IFN β -1a) 治療組，整體的感染率和嚴重感染率相近 (分別為 35% vs 34% 及 1% vs 0.8%)。ZEPOSIA 造成病毒性上呼吸道感染、泌尿道感染和帶狀疱疹的風險增加 [參閱不良反應 (6.1)]。

發生淋巴球計數低於 $0.2 \times 10^9/L$ 的病人比例是 3.3%，這些數值通常在病人繼續 ZEPOSIA 治療的期間回復至大於 $0.2 \times 10^9/L$ 。在停用 ZEPOSIA 0.92 毫克後，周邊血液淋巴球數量回復至正常值範圍的時間中位數是 30 天，約 90% 的病人在 3 個月內回復至正常值範圍 [參閱臨床藥理學 (12.2)]。

如果病人出現嚴重感染，應考慮中斷 ZEPOSIA 治療。

在停用 ZEPOSIA 後可能需要 3 個月才能排除 ZEPOSIA，因此在這段期間應持續監測感染問題。

疱疹病毒感染(Herpes Viral Infection)

在試驗 1 及試驗 2 中，通報帶狀疱疹(herpes zoster)不良反應的病人，ZEPOSIA 0.92 毫克治療組比例為 0.6%，IFN β -1a 治療組為 0.2%。使用鞘胺醇 1-磷酸鹽 (S1P) 受體調節劑的病人中，曾有單純疱疹病毒腦炎(herpes simplex encephalitis)及水痘帶狀疱疹腦膜炎(varicella zoster meningitis)的案例報告。沒有醫療人員確認的水痘感染病史，或沒有水痘帶狀疱疹病毒 (VZV) 疫苗完整施打記錄的病人，在開始 ZEPOSIA 治療前應檢測有無 VZV 抗體 (參閱下方疫苗施打)。

隱球菌感染 (Cryptococcal Infection)

使用 S1P 受體調節劑的病人中，曾有致死性隱球菌腦膜炎 (Cryptococcal meningitis, CM) 及瀰漫性隱球菌感染的案例報告。醫師應特別留意監測隱球菌腦膜炎的臨床症狀或表徵。病人出現隱球菌感染的症狀或表徵時，應立即接受診斷評估和治療。應暫停 ZEPOSIA 治療直到排除隱球菌感染為止。如果診斷為隱球菌腦膜炎，應開始適當的治療。

漸進性多病灶腦白質病 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

漸進性多病灶腦白質病是由 JC 病毒(JCV)引起的腦部伺機性病毒感染，通常發生於免疫不全的病人，而且通常會導致死亡或嚴重失能。這個疾病相關的典型症狀多變，可在數天到數週內惡化，包括單側身體逐漸無力或肢體不協調、視力障礙，以及思維、記憶力、方向感改變，導致意識不清和個性改變。

接受 S1P 受體調節劑和其他多發性硬化症 (MS) 療法的病人，曾有發生漸進性多病灶腦白質病的案例報告，且與部分危險因子相關 (例如免疫不全病人、免疫抑制劑多重藥物治療)。醫師應特別留意疑似漸進性多病灶腦白質病的臨床症狀或 MRI 造影結果。在臨床表徵或症狀出現之前，MRI 造影結果可能已可明顯觀察到。如果疑似漸進性多病灶腦白質病，應暫停 ZEPOSIA 治療，直到適當的診斷評估顯示已排除 PML為止。

如果確診為漸進性多病灶腦白質病，應停止 ZEPOSIA 治療。

過去及目前併用抗腫瘤、免疫抑制或免疫調節療法

在臨床試驗中，接受 ZEPOSIA 治療的病人沒有同時併用治療多發性硬化症的抗腫瘤、非皮質類固醇免疫抑制或免疫調節療法。ZEPOSIA 與這些療法的合併使用，預期將會提高免疫抑制的風險。併用抗腫瘤、免疫調節或免疫抑制療法 (包括皮質類固醇) 應謹慎，因為在這類治療期間，對免疫系統的抑制有加乘作用的風險。從免疫抑制藥物轉換至 ZEPOSIA 時，應考量免疫抑制藥物的療效持續時間和作用機轉，以避免造成非預期的免疫抑制加乘作用。

施打疫苗

沒有醫療人員確認的水痘感染病史，或沒有水痘帶狀疱疹病毒疫苗 (VZV) 完整施打記錄的病人，在開始 ZEPOSIA 治療前應檢測有無 VZV 抗體。抗體為陰性的病人，建議在開始 ZEPOSIA 治療前先施打完整療程的水痘帶狀疱疹病毒疫苗，並將 ZEPOSIA 治療延後 4 週再開始，等待疫苗完全發揮作用。

關於使用 ZEPOSIA 的病人施打疫苗的療效及安全性，目前沒有臨床資料。在 ZEPOSIA 治療期間施打疫苗，效果可能較差。

如果病人須施打減毒活疫苗，應在開始 ZEPOSIA 治療前至少 1 個月施打。應避免在 ZEPOSIA 治療期間和治療後 3 個月內，使用減毒活疫苗。

5.2 緩脈心律不整(Bradyarrhythmia)及房室傳導延遲

開始 ozanimod 治療

所有病人在開始 ozanimod 治療之前，應進行心電圖檢查，確認有無既有的心臟異常。特定既有病症的病人，建議在第一劑藥物後接受監測 (參見下文)。由於開始 ZEPOSIA 治療可能造成暫時性心跳速率減慢及房室傳導延遲，應遵循起始劑量遞增方案以達到 ZEPOSIA 的維持劑量。

特定既有心臟疾病病人的第一劑藥物監測

由於開始使用 ozanimod 會有心跳速率暫時減慢的風險，對於休息狀態下心跳低於每分鐘 55 下、二級 [莫氏第 I 型] 房室傳導阻滯或曾有心肌梗塞或心臟衰竭病史的病人，建議在第一劑用藥後監測 6 個小時，觀察是否出現心搏過緩的表徵和症狀 (參閱禁忌症)。

在這 6 小時期間，應每小時測量一次病人的脈搏和血壓，建議在監測開始前和結束時，進行心電圖檢查。

對於下列病人，建議在 6 小時之後進行額外的監測：

- 用藥後 6 小時心跳速率低於每分鐘 45 下
- 用藥後 6 小時心跳速率達最低值，顯示可能還未出現最大的降幅
- 用藥後 6 小時的心電圖顯示有新發生的二級以上房室傳導阻滯
- 用藥後 6 小時的心電圖顯示 QTc 間期 \geq 500 msec

這類病人應接受適當的處置並持續觀察，直到症狀緩解或檢查結果正常為止。如果需要藥物治療，必須持續監測至隔天，並在第二劑 ozanimod 給予之後再次監測 6 小時。

下列病人若考慮開始 ozanimod 治療，應諮詢心臟科醫師的建議，以決定可否安全使用 ozanimod，並決定最適合病人的監測方案。

- 曾有心跳驟停或心肌梗塞病史、缺血性心臟病、心臟衰竭、腦血管疾病、控制不良的高血壓、復發昏厥病史，或有症狀的心搏過緩；
- 既有的 QT 間期顯著延長 (QTc > 500 msec) 或其他 QT 延長風險，以及使用 β 阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑以外其他可能加重心搏過緩症狀的藥物。
- 有心律不整而須使用 Class Ia (如 quinidine、disopyramide) 或 Class III (如 amiodarone、sotalol) 抗心律不整藥物者。ozanimod 未曾於接受 Ia 類或 III 類心律不整藥物治療的病人進行研究；這類心律不整藥物已知與心搏過緩病人發生尖端扭轉型室性心搏過速 (torsades de pointes) 有關。
- 曾有莫氏第 II 型第二級或以上的房室傳導阻滯、竇房結病變症候群，或竇房性心臟阻斷病史 [參閱禁忌症 (4)]

緩脈心律不整

開始 ozanimod 治療後，可能造成心跳速率暫時減慢，因此應遵循起始劑量遞增方案，在第 8 天達到維持劑量 (0.92 毫克) (參閱用法用量 (2.2))。

直接開始 ZEPOSIA 治療而未逐漸調整劑量，可能造成心跳速率更顯著減緩。

使用 ozanimod 0.23 毫克起始劑量後，心跳速率在第 4 小時開始減慢，第 5 小時達到最大平均降幅，到第 6 小時回復至接近基準值。繼續逐步遞增劑量後，未再出現具臨床意義的心跳速率減慢。未曾觀察到心跳速率低於每分鐘 40 下。必要時，可注射 atropine 或 isoprenaline 回復 ozanimod 引起的心跳速率減慢。

接受 β 阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑 (如 diltiazem 和 verapamil) 治療的病人，開始 ozanimod 治療時須謹慎，可能出現心跳速率減慢的加乘作用。接受 ozanimod 穩定劑量的病人，可開始使用 β 阻斷劑及鈣離子通道阻斷劑。

接受 β 阻斷劑和鈣離子通道阻斷劑的病人同時併用 ozanimod 的作用，未曾進行研究。

房室傳導延遲

開始使用 ZEPOSIA 後可能造成暫時性房室傳導延遲。對健康自願受試者在未逐漸調整劑量狀況下使用高於建議劑量的 ZEPOSIA，曾觀察到第一和第二級第一型房室傳導阻滯；不過在試驗 1 及試驗 2 中，以逐漸調高劑量方式接受 ZEPOSIA 治療的病人，沒有第二或第三級房室傳導阻滯的案例報告。

5.3 肝臟損傷

接受 ZEPOSIA 治療的病人可能發生轉胺酶濃度升高。

在開始 ZEPOSIA 治療前，應取得最近 6 個月內的轉胺酶及膽紅素濃度。

在試驗 1 及試驗 2 中，ZEPOSIA 0.92 毫克組病人 ALT 升高至正常值上限 (ULN) 5 倍以上的比例為 1.6%，IFN β -1a 組為 1.3%。ZEPOSIA 組病人升高至 ULN 3 倍以上的比例為 5.5%，IFN β -1a 組為 3.1%，升高至 ULN 3 倍的時間中位數為 6 個月。大多數 (79%) 繼續接受 ZEPOSIA 治療的病人，約在 2-4 週內數值回復至 ULN 3 倍以下。

在臨床試驗中，確認數值升高至 ULN 5 倍以上的病人皆停用 ZEPOSIA。整體而言，因肝臟酵素升高而停藥的病人，ZEPOSIA 0.92 毫克治療組比例為 1.1%，IFN β -1a 治療組為 0.8%。

病人若出現疑似肝功能障礙的症狀，例如不明原因噁心、嘔吐、腹痛、倦怠、食慾不振，或黃疸及/或尿液顏色變深，應檢查肝臟酵素，如果確認有顯著的肝臟損傷，應停用 ZEPOSIA。

試驗 1 及試驗 2 排除 AST 或 ALT 濃度高於 ULN 1.5 倍的病人。雖然目前沒有資料顯示既有肝臟疾病的病人，在使用 ZEPOSIA 時有較高的肝功能檢查數值升高風險，但以 ZEPOSIA 治療有重大肝臟病史的病人時應謹慎。

5.4 胎兒風險

未曾對懷孕女性進行過適當且周延的對照試驗。根據動物試驗的結果，ZEPOSIA 可能對胎兒造成傷害 [參閱特殊族群使用 (8.1)]。由於從體內排除 ZEPOSIA 約需要 3 個月，有生育能力的女性在治療期間及停用 ZEPOSIA 後 3 個月內應採用有效的避孕方法，避免懷孕 [參閱特殊族群使用 (8.1)]。

5.5 血壓升高

在試驗 1 及試驗 2 中，ZEPOSIA 治療組病人的收縮壓相較於 IFN β -1a 治療組平均增加約 1 至 2 mm Hg，且對舒張壓未有影響。最早在治療約 3 個月後發現收縮壓升高，且在整個治療期間持續存在。通報高血壓為不良反應的病人，ZEPOSIA 0.92 毫克治療組比例為 3.9%，IFN β -1a 治療組為 2.1%。試驗 1 中有 2 位接受 ZEPOSIA 治療的病人，試驗 2 中有 1 位接受 IFN β -1a 治療的病人出現高血壓危象，未明顯受到併用藥物的影響。在 ZEPOSIA 治療期間應監測血壓變化，並給予適當的處置。

由於接受 ZEPOSIA 治療的病人，即使在建議劑量下，皆可能與酪胺發生交互作用，因此食用酪胺含量極高(即 150 毫克以上)的特定食物，可能會造成嚴重高血壓。病人服用 ZEPOSIA 時，由於對酪胺的敏感性增加，建議應避免食用酪胺含量高的食物。

5.6 呼吸的影響

接受 ZEPOSIA 治療的病人，最早可在治療開始後 3 個月觀察到第 1 秒用力呼氣量 (FEV₁) 絕對值出現與劑量相關的減少。試驗 1 及試驗 2 的合併分析顯示，在第 12 個月，ZEPOSIA 治療組病人第 1 秒用力呼氣量 (FEV₁) 自基準點的絕對變化，相較於 IFN β -1a 治療組減少 60 mL (95% CI: -100, -20)。在第 12 個月，ZEPOSIA 治療組病人與 IFN β -1a 治療組的 FEV₁ 百分比預測值，平均相差 1.9% (95% CI: -2.9, -0.8)。在比較 ZEPOSIA 治療組和 IFN β -1a 治療組病人的合併分析中，第 3 個月也可觀察到用力呼氣肺活量 (FVC) (絕對值及 % 預測值) 呈劑量相關減少 (60 mL, 95% CI (-110, -10); 1.4%, 95% CI: (-2.6, -0.2))，不過在其他時間點未觀察到顯著減少。目前沒有足夠的資訊，無法判斷 FEV₁ 或 FVC 減少的數值是否可在停藥後回復。有一位病人因呼吸困難而停用 ZEPOSIA。在 ZEPOSIA 治療期間，應視臨床需要進行肺量計檢查以評估呼吸功能。

5.7 黃斑部水腫

包括 ZEPOSIA 在內的 S1P 調節劑，已知與黃斑部水腫風險增加有關。

在試驗 1 及試驗 2 中，觀察到黃斑部水腫的病人，ZEPOSIA 治療組比例為 0.3%，IFN β -1a 治療組為 0.3%。

建議所有病人在服用 ZEPOSIA 期間，如果發現視力有任何變化，應立即接受眼科的眼底檢查(包含黃斑部)。

未曾對黃斑部水腫的病人繼續接受 ZEPOSIA 治療進行過評估。是否停用 ZEPOSIA，應權衡評估個別病人的可能效益和風險。

有葡萄膜炎或糖尿病史病人的黃斑部水腫

在 ZEPOSIA 治療期間，有葡萄膜炎病史和糖尿病史的病人，會提高黃斑部水腫的風險。有葡萄膜炎病史的多發性硬化症病人，也有較高的黃斑部水腫發生率。有糖尿病或葡萄膜炎病史的多發性硬化症病人，除了在治療前進行眼底檢查(包括黃斑部)之外，也應定期進行追蹤檢查。

5.8 可逆性後腦病變症候群

接受 S1P 受體調節劑的病人，曾有罕見的可逆性後腦病變症候群 (PRES) 案例報告。在 ZEPOSIA 臨床對照試驗中，曾有一例可逆性後腦病變症候群的案例報告。接受 ZEPOSIA 治療的病人，如果發生任何非預期的神經學或精神症狀/表徵(例如認知缺損、行為改變、皮質視力障礙，或其他神經性皮質症狀/表徵)、疑似顱內壓升高的症狀/表徵或神經功能惡化加劇，醫師應立即安排完整的身體及神經學檢查，並應考慮進行 MRI 造影。可逆性後腦病變症候群的症狀通常可以回復，但也可能轉變為缺血性中風或腦出血，延遲診斷及治療可能導致永久的神經後遺症。如果疑似發生可逆性後腦病變症候群，應停止 ZEPOSIA 治療。

5.9 先前免疫抑制或免疫調節藥物治療造成的非意圖免疫抑制加乘作用

從長期免疫作用藥物轉換至本藥物時，必須考量這些藥物的半衰期和作用機轉，以避免在開始 ZEPOSIA 治療後，出現非意圖的免疫抑制加乘作用，同時將疾病再活化的風險減至最低。

不建議在 alemtuzumab 治療後開始 ZEPOSIA 治療 [參閱藥物交互作用 (7.1)]。

5.10 停用 ZEPOSIA 後失能程度嚴重增加

曾有極罕見的案例報告在停用 S1P 受體調節劑後，發生嚴重急性惡化，包括疾病復發。在停止 ZEPOSIA 治療後，應考量疾病嚴重急性惡化的可能性。在停用 ZEPOSIA 時，應觀察病人是否出現失能程度嚴重增加的情形，並視需要給予適當治療。

5.11 停用 ZEPOSIA 後的免疫系統影響

在停用 ZEPOSIA 後，周邊血液淋巴球數量回復至正常值範圍的時間中位數是 30 天，約 90% 的病人在 3 個月內回復至正常值範圍 [參閱臨床藥理學 (12.2)]。在這段期間使用免疫抑制劑可能導致免疫系統的加乘作用，因此在最後一劑 ZEPOSIA 之後 4 週開始使用其他藥物時應謹慎 [參閱藥物交互作用 (7.1)]。

6 不良反應

以下嚴重不良反應請見仿單其他章節的說明：

- 感染 [參閱警語及注意事項 (5.1)]
- 緩脈心律不整及房室傳導延遲 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 肝臟損傷 [參閱警語及注意事項 (5.3)]
- 胎兒風險 [參閱警語及注意事項 (5.4)]
- 血壓升高 [參閱警語及注意事項 (5.5)]
- 呼吸的影響 [參閱警語及注意事項 (5.6)]
- 黃斑部水腫 [參閱警語及注意事項 (5.7)]
- 可逆性後腦病變症候群 [參閱警語及注意事項 (5.8)]
- 先前免疫抑制或免疫調節藥物治療造成的非意圖免疫抑制加乘作用 [參閱警語及注意事項 (5.9)]
- 停用 ZEPOSIA 後失能程度嚴重增加 [參閱警語及注意事項 (5.10)]
- 停用 ZEPOSIA 後的免疫系統影響 [參閱警語及注意事項 (5.11)]

6.1 臨床試驗經驗

由於不同臨床試驗的條件差異極大，一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率，並不能與另一種藥物在臨床試驗中的發生率直接比較，也未必反映臨床實務上觀察到的發生率。

ZEPOSIA 的安全性已在兩項隨機分配、雙盲、活性藥物對照臨床試驗中經過評估，共有 882 位病人接受 ZEPOSIA 0.92 毫克治療 [參閱臨床試驗 (14)]。

表 2 列出 ZEPOSIA 組發生率至少 2% 且高於對照藥物組的不良反應。ZEPOSIA 組發生率至少 4% 且高於 IFN β -1a 組的最常見不良反應，包括上呼吸道感染、肝臟轉胺酶升高、姿勢性低血壓、泌尿道感染、背痛和高血壓。

表 2：ZEPOSIA 治療組病人發生率至少 2% 且高於 IFN β -1a 治療組至少 1% 的不良反應^a (合併試驗 1 及試驗 2)

不良反應	試驗 1 及試驗 2	
	ZEPOSIA 0.92 毫克 (n=882) %	IFN β -1a 肌肉注射 30 mcg，每週一次 (n=885) %
上呼吸道感染 ^b	26	23
肝臟轉胺酶濃度升高 ^c	10	5
姿勢性低血壓	4	3
泌尿道感染	4	3
背痛	4	3

高血壓 ^d	4	2
上腹部疼痛	2	1

^a 數據並非比較 ZEPOSIA 與活性對照藥物之間比例的充分基礎。

^b 包括下列項目：鼻咽炎、上呼吸道感染、咽炎、呼吸道感染、支氣管炎、鼻炎、呼吸道病毒感染、上呼吸道病毒感染、流鼻水、氣管炎、喉炎。

^c 包括下列項目：丙胺酸轉胺酶濃度升高、 γ -羧胺醯轉移酶濃度升高、天冬胺酸轉胺酶濃度升高、肝臟酵素增加、肝功能檢查結果異常、轉胺酶濃度升高。

^d 包括高血壓、原發性高血壓、姿勢性高血壓。

心跳速率減慢

開始使用 ZEPOSIA 後可能造成暫時性心跳速率減慢 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。

呼吸的影響

在 ZEPOSIA 治療組的病人觀察到 FEV₁ 及 FVC 絕對值有劑量相關的減少 [參閱警語及注意事項 (5.6)]。

惡性腫瘤

在 ZEPOSIA 的活性藥物對照試驗中，曾有惡性腫瘤的案例報告，例如黑色素瘤、基底細胞癌、乳癌和精原細胞瘤。另一種 S1P 受體調節劑曾有皮膚惡性腫瘤風險增加的案例報告。

過敏

在 ZEPOSIA 的活性藥物對照多發性硬化症臨床試驗中，曾有過敏的案例報告，包括皮疹和蕁麻疹。

7 藥物交互作用

7.1 抗腫瘤、免疫調節或免疫抑制療法

未曾對 ZEPOSIA 併用抗腫瘤、免疫調節或免疫抑制療法進行過研究。併用時應謹慎，因為在使用這類療法期間及施用後數週，可能有免疫加乘作用的風險 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

從長期免疫作用藥物轉換至本藥物時，必須考量這些藥物的半衰期和作用機轉，以避免非意圖的免疫抑制加乘作用 [參閱警語及注意事項 (5.9)]。

由於 alemtuzumab 的免疫抑制特性和持續時間，不建議在 alemtuzumab 治療後開始 ZEPOSIA 治療。

ZEPOSIA 一般可在停用 IFN β 或 glatiramer acetate 後立刻開始使用。

7.2 抗心律不整藥物、QT 延長藥物、可減緩心跳速率的藥物

未曾對使用 QT 延長藥物的病人進行過 ZEPOSIA 的研究。

第 Ia 類 (如 quinidine、procainamide) 和第 III 類 (如胺碘酮 [amiodarone]、sotalol) 抗心律不整藥物，已知曾導致心搏過緩的病人發生尖端扭轉型室性心搏過速 (Torsades de Pointes)。如果考慮使用 ZEPOSIA 治療，應諮詢心臟科醫師的建議。

由於可能對心跳速率造成加乘作用，病人如果接受已知可影響心律的 QT 延長藥物，通常不應接受 ZEPOSIA 治療 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。接受 QT 延長藥物治療的病人如果考慮進行 ZEPOSIA 治療，應諮詢心臟科醫師的建議。

7.3 施打疫苗

在 ZEPOSIA 治療期間到停止 ZEPOSIA 治療後 3 個月內，施打疫苗的效果可能較差。減毒活疫苗可能有造成感染的風險，因此應避免在 ZEPOSIA 治療期間到停止 ZEPOSIA 治療後 3 個月內施打減毒活疫苗 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

7.4 強效 CYP2C8 抑制劑

ZEPOSIA 併用強效 CYP2C8 抑制劑，會增加 ozanimod 活性代謝產物的暴露量 [參閱臨床藥理學 (12.3)]，可能提高 ZEPOSIA 不良反應的風險。因此，不建議 ZEPOSIA 與強效 CYP2C8 抑制劑 (如 gemfibrozil) 合併使用。

7.5 乳癌抗藥蛋白 (BCRP) 抑制劑

ZEPOSIA 併用乳癌抗藥蛋白抑制劑，會增加 ozanimod 活性代謝產物的暴露量 [參閱臨床藥理學 (12.3)]，可能提高 ZEPOSIA 不良反應的風險。因此，不建議 ZEPOSIA 與乳癌抗藥蛋白抑制劑 (如環孢靈 [cyclosporine]、eltrombopag) 合併使用。

7.6 強效 CYP2C8 誘導劑

ZEPOSIA 併用強效 CYP2C8 誘導劑 (如 rifampin)，會減少 ozanimod 主要活性代謝產物的暴露量 [參閱臨床藥理學 (12.3)]，可能降低 ZEPOSIA 的療效。因此，ZEPOSIA 應避免與強效 CYP2C8 誘導劑合併使用。

7.7 單胺氧化酶 (MAO) 抑制劑

ZEPOSIA 併用單胺氧化酶 B 抑制劑，可能減少 ozanimod 主要活性代謝產物的暴露量。此外，ozanimod 的代謝產物可能抑制單胺氧化酶 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。ZEPOSIA 與單胺氧化酶抑制劑的臨床交互作用可能性，未曾經過研究；不過，非選擇性單胺氧化酶抑制的風險增加，可能導致高血壓危象。因此，ZEPOSIA 禁止與單胺氧化酶抑制劑 (如 selegiline、phenelzine、linezolid) 合併使用。停用 ZEPOSIA 後至少應等待 14 天，再進行單胺氧化酶抑制劑治療。

7.8 腎上腺素及血清素激性藥物

由於 ozanimod 的一種活性代謝產物，在體外試驗中會抑制單胺氧化酶 B，有可能造成嚴重不良反應，包括高血壓危象。因此，不建議 ZEPOSIA 與可能增加正腎上腺素或血清素的藥品或成藥合併使用 [如類嗎啡藥物、選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRI)、選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)、三環抗憂鬱劑、酪胺]。在合併使用時，應監測病人是否出現高血壓。

類嗎啡藥物

與類嗎啡藥物合併使用 (如 meperidine 及其衍生物、美沙酮或 tramadol)，以及與單胺氧化酶抑制劑合併使用 (包括選擇性單胺氧化酶 B 抑制劑)，曾導致嚴重的反應，有時造成死亡。雖然有少數接受 ZEPOSIA 治療的病人，同時使用類嗎啡藥物，但其暴露不足以排除併用導致不良反應的可能性。

血清素激性藥物

雖然有少數接受 ZEPOSIA 治療的病人，同時使用血清素激性藥物，但其暴露不足以排除併用導致不良反應的可能性。

擬交感神經作用藥物

ZEPOSIA 併用擬麻黃素，不會增強對血壓的影響 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。不過，單獨使用 ZEPOSIA 曾有高血壓危象的案例報告 [參閱警語及注意事項 (5.5)]，擬交感神經作用藥物併用其他選擇性及非選擇性單胺氧化酶抑制劑 (如 rasagiline)，也曾有高血壓危象的案例報告。

7.9 酪胺

胃腸道及肝臟的單胺氧化酶 (主要為 A 型)，可保護身體避免外源性胺類的作用 (如酪胺)。酪胺如果未經分解而完整吸收，可能導致嚴重高血壓，包括高血壓危象。熟成、發酵、醃製、煙燻的食物，含有大量的外源性胺類 (例如熟成起司、醃鮭魚)，可能造成正腎上腺素釋出而使血壓升高 (酪胺反應)。應建議病人服用建議劑量的 ZEPOSIA 時，避免食用含大量酪胺的食物 [參閱警語及注意事項 (5.5)]。

8 特殊族群使用

8.1 懷孕

風險摘要

關於懷孕女性使用 ZEPOSIA 的胎兒發育風險，目前沒有充分的資料。在動物試驗中，懷孕期間施用 ozanimod 在沒有母體毒性狀況下，對於胎兒發育有不良作用，包括死胎、胎兒畸形增加和神經行為改變。在兔子試驗中，母體接受 ozanimod 及代謝產物具臨床意義的暴露後，發生胎兒血管的畸形 (參閱資料)。受 ozanimod 影響的受體 (鞘胺醇 1-磷酸鹽) 已知對於胚胎發育有重要作用，包括血管和神經的發育。

資料

動物資料

雌性大鼠在器官形成期經口投予 ozanimod (0、0.2、1 或 5 mg/kg/day)，在最高劑量下，胎兒死亡率明顯增加、胎兒畸形和骨骼變異增加 (成骨作用異常/延遲)，以及胎兒體重減輕，但未觀察到母體毒性。在沒有胎兒發育不良作用的劑量下 (1 mg/kg/day)，血漿 ozanimod 暴露量 (AUC) 約為人類最高建議劑量 (MRHD) 0.92 mg/day 下的人類暴露量的 60 倍。主要人類代謝產物 CC112273 和 CC1084037 的血漿 AUC，分別與人類在 MRHD 劑量下的數值相同或較低。

雌兔在器官形成期經口投予 ozanimod (0、0.2、0.6 或 2.0 mg/kg/day)，在最高劑量下，造成胎兒死亡率明顯增加，在中劑量和高劑量下，胎兒畸形（血管畸形）和骨骼變異增加，但未觀察到母體毒性。在沒有胎兒發育不良作用的劑量下 (0.2 mg/kg/day)，兔子血漿 ozanimod 暴露量 (AUC) 約為人類在 MRHD 劑量下暴露量的 2 倍；主要人類代謝產物 CC112273 和 CC1084037 的血漿 AUC，低於人類在 MRHD 劑量下的數值。

雌性大鼠在懷孕及哺乳期經口投予 ozanimod (0、0.2、0.7 或 2 mg/kg/day)，在最高劑量下，導致子代的體重持續減輕，並對生殖功能（發情週期延長）和神經行為（活動增加）有長期影響，但無母體毒性。在沒有出生前後發育不良作用的劑量下 (0.7 mg/kg/day)，血漿 ozanimod 暴露量 (AUC) 約為人類在 MRHD 劑量下暴露量的 30 倍；主要人類代謝產物 CC112273 和 CC1084037 的血漿 AUC，低於人類在 MRHD 劑量下的數值。

8.2 哺乳

風險摘要

關於 ozanimod 是否會排入人類乳汁、對餵哺母乳嬰兒的影響、對母乳分泌的影響，目前尚無相關資料。哺乳大鼠經口投予 ozanimod 後，乳汁中測得的 ozanimod 及/或代謝產物濃度，高於母體血漿中的濃度。

應綜合考量哺餵母乳對嬰兒發育和健康的效益，母親對 ZEPOSIA 的臨床需求，以及 ZEPOSIA 或母親的身體狀況對嬰兒可能造成的不良作用。

8.3 具生育能力的女性和男性

避孕

在開始 ZEPOSIA 治療前，應提醒具生育能力的女性，藥物可能對胎兒造成嚴重風險，因此在接受 ZEPOSIA 治療期間必須避孕 [參閱特殊族群使用 (8.1)]。由於在停藥後，藥物自體內排除需要一段時間，此期間對胎兒可能仍有風險，所以具生育能力的女性在停用 ZEPOSIA 後 3 個月內，必須繼續使用有效的避孕方法。

8.4 小兒病人使用

尚未確立 ZEPOSIA 用於小兒病人的安全性及療效。

8.5 老年病人使用

ZEPOSIA 臨床試驗中納入的 65 歲以上受試者人數有限，不足以確認老年受試者的治療反應是否與較年輕的受試者不同。一般而言，老年病人較常有肝臟、腎臟或心臟功能低下，患有其他疾病或併用其他藥物療法的情況，因此為老年病人選擇劑量時應謹慎。

8.6 肝功能不全

肝功能不全對 ozanimod 主要代謝產物的藥物動力學影響未知 [參閱臨床藥理學 (12.3)]。不建議肝功能不全的病人使用 ZEPOSIA。

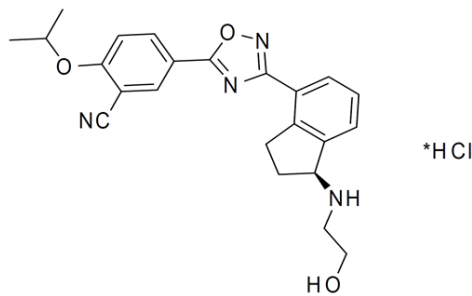
11 成分說明

ZEPOSIA 含 S1P 受體調節劑 ozanimod，以 ozanimod 鹽酸鹽 (HCl) 形式提供。

Ozanimod HCl 化學名為 5-(3-((1S)-1-[(2-hydroxyethyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]benzotrile, monohydrochloride。

Ozanimod HCl 為白色至灰白色固體，易溶於水及酒精，分子量為 440.92 g/mol。

化學結構為：



ZEPOSIA 膠囊為口服硬明膠膠囊，含有 0.23、0.46 或 0.92 毫克 ozanimod，分別相當於 0.25、0.5、1 毫克 ozanimod HCl。ZEPOSIA 膠囊含有下列非活性成分：膠狀二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、微晶型纖維素。膠囊外殼及黑色墨水字樣含有下列非活性成分：黑色氧化鐵、明膠、紅色氧化鐵、二氧化鈦、黃色氧化鐵。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Ozanimod 是鞘胺醇 1-磷酸鹽 (S1P) 受體調節劑，可與 S1P 受體 1 和 5 形成高親合力結合。Ozanimod 可阻斷淋巴球自淋巴結移出，使周邊血液中的淋巴球數量減少。ozanimod 對於多發性硬化症的療效機轉未知，但可能與移行到中樞神經系統的淋巴球數量減少有關。

12.2 藥效學

血中淋巴球計數減少

在活性藥物對照的多發性硬化症臨床試驗中，第 3 個月時淋巴球計數平均值約降至基準值的 45% (血中淋巴球數平均約為 $0.8 \times 10^9/L$)，且在 ZEPOSIA 治療期間皆維持於低淋巴球數量 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。

在停用 ZEPOSIA 0.92 毫克後，周邊血液淋巴球數量回復至正常值範圍的時間中位數是 30 天，約 90% 的病人在 3 個月內回復至正常值範圍

心跳速率減慢

開始使用 ZEPOSIA 後可能暫時造成心跳速率減慢 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。以調升劑量方式依序給予 ZEPOSIA 0.23 毫克、0.46 毫克和 0.92 毫克，可降低心跳速率減慢的程度 [參閱用法用量 (2.2)]。

藥物交互作用研究

擬交感神經作用藥物

ZEPOSIA 每日一次 1.84 毫克 (建議劑量 2 倍) 治療 28 天，同時併用單劑 60 毫克擬麻黃素 (擬交感神經作用藥物)，相較於單獨使用擬麻黃素，在心跳速率或血壓方面沒有具臨床意義的差異。

β 阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑

同時施用維持劑量的 ZEPOSIA、propranolol 或 diltiazem，或是併用 β 阻斷劑和鈣離子通道阻斷劑的影響，未曾研究過。

肺功能

接受 ZEPOSIA 治療的病人曾觀察到 FEV1 及 FVC 呈劑量相關減少 [參閱警語及注意事項 (5.6)]。

心電生理學

健康受試者依 14 天劑量調整方案，每日一次服用 ozanimod (依序為 0.23 毫克 4 天，0.46 毫克 3 天，0.92 毫克 3 天，最高核准建議劑量的 2 倍 1.84 毫克 4 天)，ZEPOSIA 並未造成 QTc 間期具臨床意義的延長 [參閱警語及注意事項 (5.2)]。

12.3 藥物動力學

表 3 摘述 ozanimod 及其主要活性代謝產物 CC112273 穩定狀態下的暴露參數。

表 3：Ozanimod 及其主要代謝產物的暴露參數^a

參數	Ozanimod	CC112273
C _{max,ss}	0.244 ng/mL (31.8%)	6.98 ng/mL (42.7%)
AUC _{tau,ss}	4.46 ng*h/mL (31.8%)	143.77 ng*h/mL (39.2%)
劑量比例	ozanimod 劑量在 0.46 毫克至 0.92 毫克範圍內，C _{max} 及 AUC 成比例增加。	
達穩定狀態所需時間	102 小時 (28.2%) ^b	45 天 (45%)
累積比	2.40 (21.1%) ^b	16 (101%)

^a 除另有註明外，表示復發型多發性硬化症病人每日一次 ozanimod 0.92 毫克的平均值 [變異係數 (CV%)]。

^b 健康受試者。

C_{max,ss} = 穩定狀態下最大血漿濃度觀察值；AUC_{tau,ss} = 穩定狀態下用藥間隔的血漿濃度時間曲線下面積

吸收

Ozanimod 達到最高濃度的時間 T_{max} 約為 6-8 小時。

食物作用

ZEPOSIA 搭配高脂高熱量食物服用後，ozanimod 的 C_{max} 及 AUC 並未觀察到具臨床意義的差異。

分佈

Ozanimod 的擬似分佈體積 (V_z/F) 平均值 (CV%) 為 5590 L (27%)。Ozanimod、CC112273 及 CC1084037 的人類血漿蛋白質結合率，分別為 98.2%、99.8%、99.3%。

排除

Ozanimod 在血漿中的半衰期 (t_{1/2}) 平均值 (CV%) 約為 21 小時 (15%)。在復發型多發性硬化症病人體內，CC112273 及其直接轉換代謝產物 CC1084037 的有效半衰期 (t_{1/2}) 平均值 (CV%) 約為 11 天 (104%)。Ozanimod 的擬似口服清除率平均值 (CV%) 約為 192 L/h (37%)。

代謝

Ozanimod 經由多種酵素代謝為血液循環主要活性代謝產物 (如 CC112273 和 CC1084037) 以及次要活性代謝產物 (如 RP101988、RP101075 和 RP112509)，對 S1P₁ 及 S1P₅ 有相同的活性及選擇性。Ozanimod 經 ALDH/ADH 代謝為羧酸鹽代謝物 RP101988，經 CYP3A4 作用形成 RP101075。而後 RP101075 可經由 NAT-2 作用形成 RP101442，或經由單胺氧化酶 B 作用形成 CC112273。CC112273 再由 CYP2C8 代謝形成 RP112509 或還原為 CC1084037。CC1084037 由 AKR1C1/1C2 及/或 3β- 與 11β-HSD 代謝形成 CC112273。CC112273 與 CC1084037 之間的相互轉換有利於 CC112273 形成。在人體內，約 94% 的血液循環總活性藥物暴露量來自 ozanimod (6%)、CC112273 (73%) 及 CC1084037 (15%)。

排泄

口服單劑放射標記 ozanimod 0.92 毫克後，約有 26% 放射活性隨尿液排出，37% 由糞便排出，主要組成非活性代謝物。

特殊族群

不同性別間的 ozanimod 及 CC112273 藥物動力學，沒有具臨床意義的差異。年齡 (65 歲以上) 或肝功能不全對 ozanimod 的藥物動力學影響未知 [參閱特殊族群使用 (8.5、8.6)]。

種族或族裔

在針對日本人進行的藥物動力學銜接試驗中，重複給予 0.96 毫克 ZEPOSIA 後，相較於白人受試者 (N=12)，日本受試者 (N=10) 的 ozanimod 暴露量 (C_{max} 及 AUC_{tau}) 沒有差異，但 CC112273 暴露量 (C_{max} 及 AUC_{tau}) 則分別提高約 28% 及 43%。這些差異不具臨床意義。

腎功能不全病人

在針對腎功能不全的試驗中，口服單劑 0.23 毫克 ZEPOSIA 後，末期腎病受試者 (N=8) 相較於腎功能正常受試者 (N=8)，ozanimod 及 CC112273 的暴露量 (AUC_{last}) 分別為提高約 27% 及減少約 23%。依據這項試驗的結果，腎功能不全對 ozanimod 或 CC112273 的藥物動力學沒有臨床上重要的影響。

吸菸者

群體藥物動力學分析顯示，吸菸者的 CC112273 穩定狀態暴露量 (AUC) 比非吸菸者降低約 50%。吸菸對 ozanimod 治療復發型多發性硬化症的臨床影響未知。

藥物交互作用研究

臨床研究

強效 CYP3A 及 P-醣蛋白 (P-gp) 抑制劑

與 itraconazole (P-gp 及強效 CYP3A 抑制劑) 併用時，ozanimod 及其主要活性代謝產物 CC112273 及 CC1084037 的藥物動力學，沒有具臨床意義的差異。

強效 CYP2C8 抑制劑

Ozanimod 併用 gemfibrozil (強效 CYP2C8 抑制劑) 時，活性代謝產物 CC112273 及 CC1084037 的暴露量 (AUC) 分別增加約 47% 及 69%。與 gemfibrozil 併用時，ozanimod 的 AUC 沒有具臨床意義的差異 [參閱藥物交互作用 (7.4)]。

BCRP 抑制劑

Ozanimod 併用環孢靈 (BCRP 抑制劑) 不影響 ozanimod 暴露量，但次要活性代謝產物 RP101988 和 RP101075 (主要活性代謝產物 CC112273 的直接前驅物) 暴露量則增加一倍。Ozanimod 併用 BCRP 抑制劑，也可能增加 CC112273 及 CC1084037 的暴露量 [參閱藥物交互作用 (7.5)]。

強效 CYP2C8 誘導劑

在穩定狀態每日一次 600 毫克 rifampin (強效 CYP3A 和 P-醣蛋白誘導劑，及中效 CYP2C8 誘導劑) 併用單劑 ZEPOSIA 0.92 毫克，造成 ozanimod、CC112273 和 CC1084037 暴露量 (AUC) 分別減少 24%、60%、55%。對 CC112273 和 CC1084037 的影響，主要是經由 CYP2C8 的誘導 [參閱藥物交互作用 (7.6)]。

單胺氧化酶抑制劑

未曾進行臨床試驗評估 ozanimod 與單胺氧化酶抑制劑之間可能的藥物交互作用 [參閱藥物交互作用 (7.7)]。

口服避孕藥

含乙炔雌二醇及 norethindrone 的口服避孕藥與 ozanimod 合併使用，藥物動力學並未觀察到具臨床意義的差異。

體外試驗

細胞色素 P450 (CYP) 酵素

Ozanimod、CC112273、CC1084037 及其他代謝產物，不會抑制 CYP 1A2、2B6、2C19、2C8、2C9、2D6、3A，也不會誘導 CYP 1A2、2B6 和 3A。

在體外試驗中，CC112273 及 CC1084037 抑制單胺氧化酶 B (IC₅₀ 數值分別為 5.72 nM 和 58 nM) 的選擇性，比單胺氧化酶 A (MAO-A) 高 1000 倍以上。

轉運系統

Ozanimod、CC112273、CC1084037 及其他代謝產物，不會抑制 P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、MATE1 或 MATE2-K。在具臨床意義的濃度下，CC112273 及 CC1084037 不會抑制 BCRP。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

Tg.rasH2 小鼠經口投予 ozanimod (0、8、25 或 80 mg/kg/day) 持續 26 週，在中劑量和高劑量下，導致雄性和雌性小鼠的血管瘤及血管肉瘤增加 (合計)。

大鼠經口投予 ozanimod (0、0.2、0.7 或 2 mg/kg/day) 持續 2 年，並未增加腫瘤生成。在最高試驗劑量下 (2 mg/kg/day)，ozanimod 血漿暴露量 (AUC) 約為人類最高建議劑量 (MRHD) 0.92 mg/day 下的人類暴露量的 100 倍。主要人類代謝產物 CC112273 和 CC1084037 的血漿 AUC，分別與人類在 MRHD 劑量下的數值相同或較低。

致突變性

在一連串體外試驗 (Ame、小鼠淋巴瘤胸腺嘧啶激酶) 及體內試驗 (大鼠微核) 中，ozanimod 的結果皆為陰性。在體外試驗中 (Ame、哺乳細胞內染色體異常)，代謝產物 CC112273 為陰性。代謝產物 CC1084037 在 Ame 試驗中為陰性，在人類 (TK6) 細胞進行的體外染色體異常試驗為陽性，但在體內大鼠微核/彗星試驗為陰性。

生育力損害

雄性和雌性大鼠在交配之前、交配期間並持續到妊娠第 7 天，經口投予 ozanimod (0、0.2、2 或 30 mg/kg/day)，對生育能力沒有不良作用。在最高試驗劑量下 (30 mg/kg/day)，ozanimod 血漿暴露量 (AUC) 約為人類最高建議劑量 (MRHD) (0.92 mg/day) 下的人類暴露量的 1600 倍；

在 30 mg/kg/day 劑量下，代謝產物 CC112273 和 CC1084037 的血漿 AUC，分別約為人類在 MRHD 劑量下暴露量的 13 倍和 3 倍。

14 臨床試驗

ZEPOSIA 的療效已在 2 項隨機分配、雙盲、雙模擬、平行分組、活性藥物對照臨床試驗中經過探討，兩項試驗採相似設計，收納復發緩解型多發性硬化症 (RRMS) 病人 [試驗 1 (NCT02294058) 及試驗 2 (NCT02047734)]。試驗 1 的病人持續治療到最後一位納入病人完成 1 年的治療為止。試驗 2 的病人治療 24 個月。兩項試驗納入的病人，皆為過去 1 年內曾復發至少 1 次，或過去 2 年內曾復發 1 次且有證據顯示在過去 1 年至少有一個釷顯影劑強化 (GdE) 病灶，基準點的擴充失能狀態量表 (EDSS) 分數為 0 至 5.0 分。排除原發進行性多發性硬化症的病人。

病人隨機分配接受每日一次口服 ZEPOSIA 0.92 mg (以劑量遞增開始治療) [參閱用法用量 (2.2)]，或每週一次肌肉注射干擾素 IFN β -1a 30 mcg (活性對照藥物)。在基準點、每 3 個月及疑似復發時，進行神經學評估。在基準點、第 6 個月 (試驗 1)、第 1 年 (試驗 1 與 2)、第 2 年 (試驗 2)，進行腦部核磁共振造影 (MRI) 掃描。

試驗 1 及試驗 2 的主要評估指標皆為年復發率 (ARR)，試驗 1 的範圍是治療期間，試驗 2 是 24 個月。其他結果指標包括：1) 在 12 個月及 24 個月新發現或增大的 MRI T2 高強度病灶數目；2) 在 12 個月及 24 個月的 MRI T1 釷顯影劑強化 (Gd+) 病灶數目；3) 試驗 1 及試驗 2 合併分析的失能狀況確認惡化的時間，定義為 3 個月後及 6 個月後，EDSS 量表分數確認比基準點增加 1 分以上。

在試驗 1 中，總計 895 位病人隨機分配接受 ZEPOSIA (n=447) 或 IFN β -1a (n=448) 治療；其中完成試驗的病人比例，ZEPOSIA 治療組為 94%，IFN β -1a 治療組為 92%。平均年齡為 35.4 歲，白人佔 99.8%，女性佔 65%。距多發性硬化症的症狀發病時間平均為 6.9 年，基準點的 EDSS 量表評分中位數為 2.5，31% 的病人曾接受非類固醇療法治療多發性硬化症。在基準點時，前一年復發數平均為 1.3 次，48% 的病人基準點 MRI 掃描結果顯示有 1 個以上的 T1 釷顯影劑強化病灶 (平均 1.8 處)。

在試驗 2 中，總計 874 位病人隨機分配接受 ZEPOSIA (n=433) 或 IFN β -1a (n=441) 治療；其中完成試驗的病人比例，ZEPOSIA 治療組為 90%，IFN β -1a 治療組為 85%。平均年齡為 35.6 歲，白人佔 98%，女性佔 68%。距多發性硬化症的症狀發病時間平均為 6.6 年，基準點的 EDSS 量表評分中位數為 2.5；29% 的病人曾接受非類固醇療法治療多發性硬化症。在基準點時，前一年復發數平均為 1.3 次，43% 的病人基準點 MRI 掃描結果顯示有 1 個以上的 T1 釷顯影劑強化病灶 (平均 1.7 處)。

接受 ZEPOSIA 0.92 毫克治療的病人，年復發率 (ARR) 在統計上顯著低於接受 IFN β -1a 30 mcg 肌肉注射的病人。接受 ZEPOSIA 0.92 毫克治療的病人，新發現或增大的 T2 病灶數目和釷顯影劑強化病灶數目，在統計上顯著低於接受 IFN β -1a 治療的病人。

在 2 年期間，ZEPOSIA 和 IFN β -1a 治療組病人間的 3 個月及 6 個月失能狀況確認惡化，沒有統計顯著差異。

試驗 1 及試驗 2 的結果列於表 4。

表 4：試驗 1 及試驗 2 臨床和 MRI 評估指標

評估指標	試驗 1		試驗 2	
	ZEPOSIA 0.92 毫克 (n=447) %	IFN β -1a 30 mcg (n=448) %	ZEPOSIA 0.92 毫克 (n=433) %	IFN β -1a 30 mcg (n=441) %
臨床評估指標				
年復發率 (主要評估指標)	0.181 ^a	0.350 ^a	0.172	0.276
相對減少	48% (p<0.0001)		38% (p<0.0001)	

未復發的病人百分比 ^b	78%	66%	76%	64%
3 個月失能狀況確認惡化的病人百分比 ^{c,d}	7.6% ZEPOSIA vs. 7.8% IFN β-1a			
風險比	0.95 (p=0.77) ^e			
MRI 評估指標				
每次 MRI 新發現或增大的 T2 高強度病灶平均數 ^f	1.47	2.84	1.84	3.18
相對減少	48% (p<0.0001)		42% (p<0.0001)	
T1 鈣顯影劑強化病灶平均數目 ^g	0.16	0.43	0.18	0.37
相對減少	63% (p<0.0001)		53% (p=0.0006)	

^a 整個治療期間 (平均持續 13.6 個月)。

^b 試驗 1 治療期間及試驗 2 的 24 個月期間。

^c 失能狀況惡化的定義是在 3 個月後及 6 個月後，擴充失能狀態量表 (EDSS) 的評分增加 1 分。

^d 試驗 1 及試驗 2 的前瞻性預定合併分析。

^e 未達統計顯著。

^f 試驗 1 的 12 個月及試驗 2 的 24 個月期間。

^g 試驗 1 第 12 個月及試驗 2 第 24 個月。

根據性別、年齡、先前的多發性硬化症非類固醇療法、基準點疾病活性所定義的探索性子群體中，觀察到 ZEPOSIA 相較於 IFN β-1a 對年復發率的效果相當。

16 供應方式及儲存

16.1 供應方式

ZEPOSIA 為膠囊劑型，提供以下劑量：

- Ozanimod 0.23 毫克：淺灰色不透明膠囊體/淺灰色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，膠囊體印有「0.23 mg」字樣
- Ozanimod 0.46 毫克：淺灰色不透明膠囊體/橘黃色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，膠囊體印有「0.46 mg」字樣
- Ozanimod 0.92 毫克：橘黃色不透明膠囊體/橘黃色不透明膠囊蓋，膠囊蓋印有黑色「OZA」字樣，膠囊體印有「0.92 mg」字樣

膠囊以下列劑量及包裝規格提供：

Polyvinyl chloride (pVC) / polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) / 鋁箔裝	
起始治療盒: ZEPOSIA 0.23 毫克 及 0.46 毫克	盒裝 7 顆(4 顆 0.23 毫克及 3 顆 0.46 毫克)膠囊
維持劑量盒: ZEPOSIA 0.92 毫克	盒裝 28 顆膠囊

16.2 儲存

儲存於 25°C 以下。

17 病人諮詢資訊

感染風險

告知病人，在服用 ZEPOSIA 期間及停藥後 3 個月內，可能較容易發生感染，部分感染可能有生命危險；如果出現感染的症狀應就醫 [參閱警語及注意事項 (5.1)]。告知病人，先前或目前併用的免疫系統抑制藥物，可能增加感染的風險。告知病人，在 ZEPOSIA 治療期間應避免施打有些含活病毒的疫苗 (減毒活疫苗)。如果計畫施打疫苗，應在開始 ZEPOSIA 治療前至少 1 個月施打。在 ZEPOSIA 治療期間及停藥之後 3 個月內，應避免使用減毒活疫苗。沒有醫療人員確認的水痘感染病史，或沒有水痘帶狀疱疹病毒疫苗 (VZV) 完整施打記錄的病人，在開始 ZEPOSIA 治療前應檢測有無 VZV 抗體。

心臟的影響

告知病人，開始使用 ZEPOSIA 後可能造成暫時性心跳速率減慢。告知病人，為減少對心跳的影響，需要進行劑量遞增療法。告知病人，在最初 14 天的治療期間，若有 1 天以上錯過服藥，也必須進行劑量遞增 [參閱用法用量 (2.2、

2.3)，警語及注意事項 (5.2)]。

肝臟損傷

告知病人，ZEPOSIA 可能造成肝臟酵素升高。告知病人，如果出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、倦怠、食慾不振或黃疸及/或尿液顏色變深，應就醫 [參閱警語及注意事項 (5.3)]。

懷孕及胎兒風險

告知病人，根據動物試驗的結果，ZEPOSIA 可能對胎兒造成傷害。與育齡女性討論她們是否懷孕、可能懷孕或計畫要懷孕。建議有生育能力的女性，在 ZEPOSIA 治療期間及停藥後 3 個月內，需要使用有效的避孕方法。建議女性病人如果懷孕了或計畫懷孕，應立即告知專業醫護人員 [參閱警語及注意事項 (5.4)]。

呼吸的影響

告知病人，如果有新發生的呼吸困難或呼吸困難症狀加劇應就醫 [參閱警語及注意事項 (5.6)]。

黃斑部水腫

告知病人，ZEPOSIA 可能引起黃斑部水腫，如果視力有任何變化應就醫。告知糖尿病或有葡萄膜炎病史的病人，發生黃斑部水腫的風險可能提高 [參閱警語及注意事項 (5.7)]。

可逆性後腦病變症候群

告知病人，出現以下任何症狀應立即就醫，包括突然出現嚴重頭痛、意識狀態改變、視力障礙或痙攣。告知病人，延遲治療可能導致永久的神經學後果 [參閱警語及注意事項 (5.8)]。

停用 ZEPOSIA 後失能程度嚴重增加

告知病人，曾有案例報告在停用 S1P 受體調節劑 (如 ZEPOSIA) 後，失能程度嚴重增加。告知病人，在停用 ZEPOSIA 後如果多發性硬化症的症狀惡化，應就醫 [參閱警語及注意事項 (5.10)]。

停用 ZEPOSIA 後的免疫系統影響

告知病人，ZEPOSIA 的作用可持續至最後 1 劑藥物後 3 個月，例如周邊淋巴球數目減少的作用 [參閱警語及注意事項 (5.11)]。

USPI Sep 2020

製造廠：Celgene International Sarl

廠 址：Route De Perreux 1 2017 Boudry Switzerland

藥 商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司

地 址：臺北市松山區健康路156號4樓、5樓