



台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳 真：(02) 8752-6100
聯絡方式：(02) 8752-6666 分機：7569
聯 絡 人：鄭詠芳
E-MAIL：cocoa.cheng@dksh.com

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：民國 113 年 06 月 25 日

發文字號：嘉標字第 113-391 號

附件：原廠公文影本、新舊仿單主要差異、新版仿單、衛署許可證

主旨：本公司代理台灣必治妥施貴寶股份有限公司藥品「Inrebic Capsule 恩瑞比膠囊」仿單變更，詳如說明，請查照。

說明：

- 一、本公司代理台灣必治妥施貴寶股份有限公司藥品「Inrebic Capsule 恩瑞比膠囊」仿單變更，自批號：M2048AA 起適用新仿單。
- 二、檢附本藥品之新舊仿單主要差異（附件二）、新版仿單（附件三）乙份，謹供參考。
- 三、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：



台灣必治妥施貴寶股份有限公司 函

公司住址：105 台北市健康路 156 號 4、5 樓
聯絡電話：02-27561234
傳 真：02-27663933

受文者：台灣大昌華嘉股份有限公司

發文日期：中華民國 113 年 06 月 19 日

發文字號：

主旨：關於本公司藥品「恩瑞比膠囊 100 毫克 Inrebic Capsule 100mg」、仿單變更通知，請查照。

說明：

一、「恩瑞比膠囊 100 毫克 Inrebic Capsule 100mg」係由台灣必治妥施貴寶股份有限公司原裝進口。該藥品新進口之藥品說明書(仿單)略有變更，產品自批號如下表所示起適用新仿單。

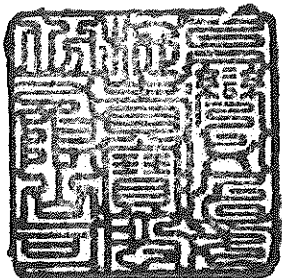
中文品名	英文品名	Batch Number
恩瑞比膠囊 100 毫克	Inrebic Capsule 100mg	M2048AA

二、新包裝即日起發送上述新批號合併新仿單。

三、檢附本藥品之新舊仿單主要差異(附件一)乙份，謹供參考。

四、檢附本藥品之新版藥品說明書(仿單)(附件二)乙份，謹供參考。

五、請受文公司台灣大昌華嘉股份有限公司，致臺灣各醫療院所發文。



Kristopher
Ming-Ren
Hager

台灣必治妥施貴寶股份有限公司

負責人：Kristopher Ming-Ren Hager

附件一：新舊包裝與仿單差異說明

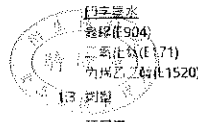
新舊仿單內容	舊版仿單內容
<p>1</p> <p>適應症 適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。</p> <p>警語及注意事項 重大心血管不良事件 (MACE, Major adverse cardiac events) 曾有類風溼性關節炎(Inrebic 未包含此適應症)的病人使用另一種 JAK 抑制劑而(相較於使用 TNF 抑制劑)增加發生重大心血管不良事件 MACE 的風險，包括心血管死亡、心肌梗塞以及中風。 在開始或繼續思瑞比治療之前，應考量個別病人的效益及風險，尤其是目前或過去有吸菸習慣、或有其他心血管危險因子的病人。應告知病人嚴重心血管事件的症狀以及發生時應採取的措施。</p> <p>血栓 曾有類風溼性關節炎(Inrebic 未包含此適應症)的病人使用另一種 JAK 抑制劑而(相較於使用 TNF 抑制劑)增加發生血栓的風險，包含深層靜脈血栓 (deep venous thrombosis)、肺栓塞 (pulmonary embolism)以及動脈栓塞(arterial thrombosis)。在 MF 病人接受 Inrebic 治療的臨床試驗中，接受 Inrebic 治療與接受安慰劑治療的病人，其發生血栓事件的比例相當。</p> <p>對於有血栓症狀的病人應進行適當評估及治療。</p>	<p>適應症 適用於曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。</p> <p>警語及注意事項 無</p>
	<p>繼發性惡性腫瘤 曾有類風溼性關節炎(Inrebic 未包含此適應症)的病人使用另一種 JAK 抑制劑而(相較於使用 TNF 抑制劑)增加發生淋巴瘤及其他惡性腫瘤的風險，不包含非黑色素皮膚癌(NMSC)。目前或過去有吸菸習慣的病人，風險更高。 在開始或繼續思瑞比治療之前，應考量個別病人的效益及風險，尤其是已知有惡性腫瘤的病人(除了成功治療非黑色素皮膚癌 NMSC)、曾發生惡性腫瘤的病人，以及目前或過去又吸菸習慣的病人。</p>

	<p>繼發性惡性腫瘤 曾有類風溼性關節炎(Inrebic 未包含此適應症)的病人使用另一種 JAK 抑制劑而(相較於使用 TNF 抑制劑)增加發生淋巴瘤及其他惡性腫瘤的風險，不包含非黑色素皮膚癌(NMSC)。目前或過去有吸菸習慣的病人，風險更高。 在開始或繼續思瑞比治療之前，應考量個別病人的效益及風險，尤其是已知有惡性腫瘤的病人(除了成功治療非黑色素皮膚癌 NMSC)、曾發生惡性腫瘤的病人，以及目前或過去又吸菸習慣的病人。</p>
--	--



恩瑞比膠囊 Inrebic Capsule

衛新藥字號 第 028311 號
本藥須由醫師處方使用
成文日期 2024-01-09

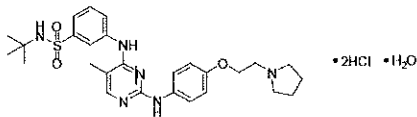


警語：腦病變，包括韋尼克氏腦病變

服用恩瑞比的病人曾發生嚴重及致命的腦病變，包括韋尼克氏腦病變。韋尼克氏腦病變是一種神經系統急症。開始恩瑞比治療前，治療期間以及視察時需要定期評估病人的thiamin(維生素B1)濃度。缺乏thiamin(維生素B1)的病人，不可開始恩瑞比治療。開始治療前，如果thiamin(維生素B1)濃度較低，應予以補充。如果疑似患有腦病變，應立即停止恩瑞比治療並開始非口服thiamin(維生素B1)治療，直到症狀緩解或改善且thiamin(維生素B1)濃度恢復正常。(參閱5.1 警語/注意事項)

1 性狀

恩瑞比是一種蛋白激酶抑制劑，其化學名為N-tert-butyl-3-[(5-methyl-2-[(4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenylamino)pyrimidin-4-yl]amino)benzenesulfonamide dihydrochloride monohydrate。化學式為C₂₇H₃₆N₆O₃S·2HCl·H₂O。分子量为615.62。Fedratinib為pH值依賴水溶性，易溶於酸性環境(> 100 mg/mL at pH 1)，在中性環境中(4 mcg/mL at pH 7.4)幾乎不溶解，其化學結構為：



1.1 有效成分及含量

每顆硬膠囊都含有相當於100毫克fedratinib的fedratinib dihydrochloride monohydrate。

1.2 賦形劑

膠囊內容物

矽化微晶型纖維素(含微晶型纖維素(E460)及無水矽酸膠(E551))，硬脂酸鎂及二糖二鈉

膠囊外殼

明膠(E441)
二氧化鈦(E171)
紅色氧化鐵(E172)

P.1

針對thiamin(維生素B1)濃度的劑量管理

開始治療前及治療期間，如果thiamin(維生素B1)濃度較低，應予以補充。治療期間應定期(例如前3個月每月評估一次，之後每3個月評估一次)以及視臨床需要評估thiamin(維生素B1)濃度(參閱5.1 警語/注意事項)。

利用強效CYP3A4抑制劑時的劑量調整

如果無法避免併用強效CYP3A4抑制劑，應將恩瑞比劑量減至每日一次200毫克，應謹慎監測(例如至少每週一次)病人的安全性(參閱5.1 警語/注意事項及7. 交互作用)。如果停止併用強效CYP3A4抑制劑，在併用CYP3A4抑制劑後的前兩週內，應將恩瑞比劑量增加至每日一次300毫克，並於耐受良好時增加至每日一次400毫克，應根據對恩瑞比相關安全性及療效的監測，進一步調整劑量。

劑量再次遞增

如果造成恩瑞比劑量調整的不良反應獲得有效控制，且毒性已解決至少28天，可每個月遞增一個劑量等級，直到原來的劑量。如果劑量調整是由於第4級非血液學毒性，≥第3級丙酮酸羧化酶(ALP)、天冬胺酸轉胺酶(AST)或總膽紅素升高或第4級血液學毒性復發引起，則不建議再次遞增劑量。

表 1：針對治療中出現血液學、非血液學毒性和韋尼克氏腦病變的治療劑量調整

血液學毒性	劑量調整
第3級血小板減少伴隨進行性尸血(血小板計數 < 50 x 10 ⁹ /L) 或 第4級血小板減少(血小板計數 < 25 x 10 ⁹ /L)	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至≤第2級(血小板計數 < 75 x 10 ⁹ /L)或基期值，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。
第4級中性白血球減少(嗜中性白血球絕對計數(ANC) < 0.5 x 10 ⁹ /L)	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至≤第2級(ANC < 1.5 x 10 ⁹ /L)或基期值，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。可根據醫師判斷使用顆粒性白血球生長因子(參閱5.1 警語/注意事項及7. 交互作用)。
第3級以上的貧血，必須輸血(血紅素濃度 < 8.0 g/dL)	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至≤第2級(血紅素濃度 < 10.0 g/dL)或基期值，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。
第4級血液學毒性復發	根據醫師判斷停用恩瑞比。
非血液學毒性	劑量調整
≥第3級的噁心、嘔吐或腹瀉，48小時內對支持性治療無反應	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至≤第1級或基期，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。
≥第3級ALT/AST(> 5.0至20.0 x 正常值上限(UIN))或膽紅素(> 3.0至10.0 UIN)	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至≤第1級(ALT/AST < UIN - 3.0 x UIN)或膽紅素(> UIN - 1.5 x UIN)或基期值，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。

P.3

口服水
恩瑞比(904)
二氯化鈦(E171)
氧化鐵(紅)(E172)

1.3 劑型

硬膠囊。

1.4 顏色外觀

紅褐色不透明膠囊，大小為21.4-22.0 mm(0號)；頭部印有白色「FEDR」字樣，尾部印有「100 mg」字樣。

2 適應症

適用於未曾接受Janus激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療或曾接受ruxofitinib治療、中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化，或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

恩瑞比治療必須在經驗豐富的專科醫師監督下進行及監測。

使用方式

恩瑞比口服使用。
不要將膠囊打開、割開或咀嚼。膠囊必須完整吞服(建議搭配開水服用)，可隨餐或空服服用，搭配高脂肪餐服用，可降低噁心及嘔吐發生率，因此建議隨餐服用。

劑量

開始恩瑞比治療前，接受ruxofitinib治療的病人必須依據ruxofitinib處方資訊，逐漸調整及停用ruxofitinib。

開始恩瑞比治療前，應對thiamin(維生素B1)濃度、全血球計數、肝功能、腎功能、尿酸/尿酸酶、血中尿酸素(BUN)及肌酸酐進行基期(baseline)檢驗，並定期於治療期間及視臨床需要進行檢驗。缺乏thiamin(維生素B1)的病人在thiamin(維生素B1)濃度修正前，不可開始恩瑞比治療(參閱5.1 警語/注意事項)，基期血小板計數低於50 x 10⁹/L且中性白血球絕對計數(ANC) < 1.0 x 10⁹/L的病人，不建議開始恩瑞比治療。

建議依照當地治療實務，在治療的前8週以及之後持續視臨床需要，使用預防性止吐劑(參閱5.1 警語/注意事項)。恩瑞比搭配高脂肪餐服用，可降低噁心及嘔吐發生率。

恩瑞比建議劑量為400毫克，每日一次。
只要病人獲得臨床效益，可以繼續接受治療，應對血液學及非血液學毒性，考慮調整劑量(表1)。無法耐受每日劑量200毫克之病人，須停用恩瑞比。
如果忘記服藥，請在隔天按時服用下次劑量，不可補服更多顆藥來彌補錯過的劑量。

劑量調整

針對血液學毒性、非血液學毒性和韋尼克氏腦病變(WE)的治療劑量調整，列於表1。

P.2

調整劑量後，每2週監測ALT、AST及膽紅素(total and direct)至少3個月，如果再次發生第3級以上毒性，請停止恩瑞比治療。	
≥第3級腎功能/尿酸酶(> 2.0至5.0 x UIN)	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至第1級(> UIN - 1.5 x UIN)或基期值，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。調整劑量後，每2週監測尿酸酶/尿酸酶至少3個月，如果再次發生第3級以上毒性，請停止恩瑞比治療。
≥第3級其他非血液學毒性	中斷恩瑞比用藥，直到症狀緩解至≤第1級或基期，以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。
thiamin(維生素B1)濃度及韋尼克氏腦病變處置	劑量調整
thiamin(維生素B1)濃度 < 正常範圍(74至222 nmol/L)* 但≥30 nmol/L，無韋尼克氏腦病變表徵或症狀	中斷恩瑞比治療，每日口服100毫克thiamin(維生素B1)，直到thiamin(維生素B1)濃度回復正常範圍*，thiamin(維生素B1)濃度在正常範圍內時，考慮重新開始恩瑞比治療。
thiamin(維生素B1)濃度 < 30 nmol/L，無韋尼克氏腦病變表徵或症狀	中斷恩瑞比治療，以治療劑量開始非口服(parenteral) thiamin(維生素B1)治療，直到thiamin(維生素B1)濃度在正常範圍內時*，考慮重新開始恩瑞比治療。
韋尼克氏腦病變的表徵或症狀(無論thiamin(維生素B1)濃度)	停止恩瑞比治療，並立即以治療劑量開始非口服thiamin(維生素B1)治療。

* 依據實驗室方法，thiamin(維生素B1)的正常濃度範圍可能不同。

3.2 調劑方式

無。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

對於中度腎功能不全的病人(依Cockcroft-Gault [C-G]計算肌酐清除率[CL_{cr}]為15 mL/min至29 mL/min)，應將劑量調整至200毫克。輕度至中度腎功能不全的病人(依C-G計算CL_{cr} 30 mL/min至89 mL/min)不需要調整起始劑量，由於其劑量增加時潛在可能，已患有中度腎功能不全的病人可能需至少每週進行安全性監測一次，並在必要時根據不良反應調整劑量。

肝功能不全

恩瑞比的藥物動力學尚未在重度肝功能不全病人中評估過。重度肝功能不全(Child-Pugh為C級或總膽紅素 > 3倍UIN且AST升高)的病人，應避免使用恩瑞比。輕度至中度肝功能不全的病人，不需調整起始劑量。

老年人

P.4

老年病人 (> 65歲) 不需額外調整劑量。

兒童族群

未滿15歲兒童及青少年使用恩瑞比的安全性及療效尚未確立。目前沒有相關資料。

4 禁忌

對其中有效成分或第1.2節所列任何賦形劑過敏，懷孕(參閱4. 特殊族群注意事項)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

腦病變：包括韋尼克氏腦病變

服用恩瑞比的病人曾發生嚴重及致命的腦病變，包括韋尼克氏腦病變。韋尼克氏腦病變是因thiamin(維生素B1)缺乏造成的神經系統急症，韋尼克氏腦病變的表現和症狀可能包括運動失調、心理狀態改變及癱瘓麻痺(例如眼球震盪、復視)、心理狀態、意識不清或記憶力減退等任何變化。都應考慮腦病變的可能性(包括韋尼克氏腦病變)，並迅速進行全面評估，包括神經系統檢查、thiamin(維生素B1)濃度評估及造影檢查(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。開始恩瑞比治療前，治療期間應定期(例如前3個月每月一次，之後每3個月一次)及恢復期需評估病人的thiamin(維生素B1)濃度及營養狀況。缺乏thiamin(維生素B1)的病人，不可開始恩瑞比治療，開始治療前及治療期間，如果thiamin(維生素B1)濃度較低，應予以補充。如果疑似有腦病變，應立即停止恩瑞比治療，並在評估所有可能原因的同時開始非口服thiamin(維生素B1)治療，應對病人進行監測，直到症狀緩解或改善且thiamin(維生素B1)濃度恢復正常(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

貧血、血小板減少及中性白血球減少

服用恩瑞比治療可能導致貧血、血小板減少及中性白血球減少。應在基線、治療期間定期及恢復期需測量全血球計數(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。沒有對基線血小板計數 < 50 x 10⁹/L 且中性白血球絕對計數(ANC) < 1.0 x 10⁹/L 的病人進行恩瑞比治療的研究。

貧血

貧血通常發生在治療的最初3個月內。開始治療時血紅素濃度低於10.0 g/dL 的病人，治療期間更易發生第3級以上的貧血、癱瘓麻痺(例如，第一個月每週一次，直到血紅素濃度改善)。貧血病人可能需要輸血。患有貧血的病人(尤其是依賴紅血球輸血者)，請考慮調降劑量(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

血小板減少

血小板減少通常發生在治療的最初3個月內。開始治療時血小板計數較低(< 100 x 10⁹/L)的病人，治療期間更易發生第3級以上的血小板減少。應仔細監測(例如，第一個月每週一次，直到血小板計數改善)(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。血小板減少通常可恢復，藉由支持性治療進行處置，例如劑量中斷、劑量調降及/或需要時進行血小板輸注。病人應瞭解血小板減少相關出血的風險會增加。

中性白血球減少

中性白血球減少通常可恢復，可藉由暫時停用恩瑞比治療進行處置(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

高尿酸血症

接受恩瑞比治療的病人常見的不良反應為噁心、嘔吐及腹瀉。這些不良反應多數為第1級或第2級，通常發生在接受治療的前2週內。考慮在恩瑞比治療期間提供適當的預防性止吐藥(例如 5-HT₃受體拮抗劑)。應避免在首次出現時，立即服用止吐藥治療。對於發生第3級以上噁心、嘔吐及腹瀉，且48小時內對支持性治療無反應的病人，應中斷恩瑞比用藥，直到緩解至第1級以下基期，應以先前最後一劑劑量降低100毫克，每日一次重新開始治療。應監測thiamin(維生素B1)濃度並於需要時補充(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

肝臟毒性

恩瑞比治療會發生ALT及AST升高，並有一例肝衰的報告。病人應在基期、前3個月至少每月一次、治療期間定期以及恢復期需進行肝功能監測。觀察到毒性後，應至少每2週對病人監測一次，直到毒性緩解。ALT和AST升高通常可藉由調整劑量或永久停藥後恢復(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

澱粉酶/脂肪酶增加

恩瑞比治療會發生澱粉酶及/或脂肪酶升高，並有一例胰腺炎的報告。病人應在基期、前3個月至少每月一次、治療期間定期以及恢復期需進行澱粉酶及脂肪酶監測。觀察到毒性後，應至少每2週對病人監測一次，直到毒性緩解。對於第3級以上的澱粉酶及/或脂肪酶增加，建議調整劑量(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

肌酸酐增加

恩瑞比治療會發生肌酸酐升高(參閱8.1 臨床重要副作用/不良反應)。病人應在基期、前3個月至少每月一次、治療期間定期以及恢復期需進行肌酸酐濃度監測。對於嚴重腎功能不全(Cr-C_l計算CrCl_{cr}為15 mL/min至29 mL/min)的病人，建議調整劑量(參閱3.1 用法用量及3.3 特殊族群用法用量)。

重大心血管不良事件 (MAE, Major adverse cardiac events)

曾有類風濕性關節炎(Inrebic未包含此適應症)的病人使用另一種JAK抑制劑而(相較於使用TNF抑制劑)增加發生重大心血管不良事件MAE的風險，包括心血管死亡、心肌梗塞及中風。在開始或繼續恩瑞比治療之前，應考慮個別病人的效益及風險，尤其是目前或過去有吸菸習慣，或有其他心血管危險因子的病人。應告知病人嚴重心血管事件的症狀以及發生時應採取的措施。

血栓

曾有類風濕性關節炎(Inrebic未包含此適應症)的病人使用另一種JAK抑制劑而(相較於使用TNF抑制劑)增加發生血栓的風險，包含深層靜脈血栓、肺栓塞(pulmonary embolism)以及動脈性血管(arterial thrombosis)。在MFL病人接受Inrebic治療的臨床試驗中，接受Inrebic治療與接受安慰劑治療的病人，其發生血栓事件的比率相當。對於有血栓症狀的病人應進行適當評估及治療。

類風濕性關節炎

曾有類風濕性關節炎(Inrebic未包含此適應症)的病人使用另一種JAK抑制劑而(相較於使用TNF抑制劑)增加發生中風及其他惡性腫瘤的風險，不包含非黑色素皮膚癌(NMSC)。目前或過去有吸菸習慣的病人，風險更高。

在開始或繼續恩瑞比治療之前，應考慮個別病人的效益及風險，尤其是已知有惡性腫瘤的病人(除了用於治療非黑色素皮膚癌(NMSC)、曾發生惡性腫瘤的病人，以及目前或過去有吸菸習慣的病人)。

藥物交互作用

恩瑞比併用強效CYP3A4抑制劑，會增加恩瑞比的暴露量。恩瑞比暴露量增加可能提高發生不良反應的風險。考慮以不強效抑制CYP3A4活性的替代療法取代強效CYP3A4抑制劑。如果無法替換強效CYP3A4抑制劑，與強效CYP3A4抑制劑(例如：ketoconazole、ritonavir)併用時應調降恩瑞比的劑量，應謹慎監測(例如，至少每週一次)病人的安全性。長期併用中效CYP3A4抑制劑可能需進行密切的安全性監測。必要時根據不良反應調整劑量(參閱3.1 用法用量及7. 交互作用)。併用可同時抑制CYP3A4和CYP2C19的藥物(例如：fluconazole、fluvoxamine)或合併使用CYP3A4抑制劑及CYP2C19抑制劑，可能會增加恩瑞比的暴露量。因此接受恩瑞比的病人應避免併用(參閱7. 交互作用)。

強效或中效誘導CYP3A4的藥物(例如：phenytoin、rifampicin、efavirenz)可能降低恩瑞比暴露量。接受恩瑞比的病人應避免併用(參閱7. 交互作用)。如果要用恩瑞比與CYP3A4(例如：midazolam、simvastatin)、CYP2C19(例如omeprazole、S-mephenytoin)或CYP2D6(例如metoprolol、dextromethorphan)的受質藥物併用，應視需要調整併用之受質藥物的劑量，並密切監測安全性及療效(參閱7. 交互作用)。如果要將恩瑞比與具有有機陰離子轉運蛋白(OCT)2及多處藥物及藥物排除(MATE)1/2-K能參與排出的藥物併用(例如metformin)，應謹慎使用，並視需要調整藥物的劑量(參閱7. 交互作用)。未進行將恩瑞比與生長因子與恩瑞比併用的研究。這些藥物併用的安全性及療效目前尚不清楚(參閱7. 交互作用及3.1 用法用量)。

特殊族群

老年人

基於75歲以上病人的資料有限，在臨床試驗中，接受恩瑞比治療的病人中有13.8% (28/203)為75歲以上的老年人。其發生嚴重不良反應及因不良反應而造成治療中斷的頻率較高。

腎臟病

恩瑞比劑量每25毫克或50毫克所含的鈉低於1mmol(23毫克)，亦即基本上相當於「無鈉」。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

恩瑞比對駕駛和使用機械的能力影響較小。服用恩瑞比後感到頭暈的病人，應避免開車或操作機器。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前尚無關於孕婦使用恩瑞比的資料。動物試驗顯示出生殖毒性(參閱10.3 臨床前安全性資料)。該試驗顯示較人類建議劑量之暴露量為低，依據作用機轉，恩瑞比可能會傷害胚胎。恩瑞比屬於JAK抑制劑。預藥物，已在懷孕的大鼠及兔子顯示出胎毒相關的發育遲滯或胚胎胎死及致畸。在開始或繼續恩瑞比治療之前，應考慮個別病人的效益及風險，尤其是目前或過去有吸菸習慣，或有其他心血管危險因子的病人。應告知病人嚴重心血管事件的症狀以及發生時應採取的措施。

6.2 哺乳

尚未知恩瑞比/代謝物是否排入母乳。無法排除哺乳兒的風險。女性在恩瑞比治療期間及停用最後一劑恩瑞比後至少1個月內，不可哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

有生育能力的女性/避孕

應告知有生育能力的女性在接受恩瑞比治療期間避免懷孕，並應在恩瑞比治療期間以及最後一劑後至少1個月內使用有效的避孕方法。

生育能力

關於fedratinib是否會影響人類生育能力，目前並無相關資料。臨床相關暴露量對動物生育能力的影響，目前尚無相關資料(參閱10.3 臨床前安全性資料)。

7 交互作用

其他藥品對fedratinib的影響

Fedratinib在體內由多種CYPs酵素代謝，主要來自CYP3A4的貢獻。CYP2C19及含吡嗪黃素增加酶(FMOs)則扮演次要的角色。

強效及中效CYP3A4抑制劑

併用ketoconazole (強效CYP3A4抑制劑；200毫克，每日兩次)與恩瑞比fedratinib (300毫克)會使血漿濃度由線下面積(AUC₀₋₂₄)增加約3倍(參閱3.1 用法用量)。

根據以生理學為基礎的藥物動力學(physiologically based pharmacokinetic; PBPK)模擬顯示，併用中效CYP3A4抑制劑erythromycin (500毫克，每日3次)或diltiazem (120毫克，每日2次)與fedratinib (400毫克，每日一次)，預計分別會增加fedratinib於穩定狀態下的AUC 1.2倍或1.1倍。無法排除與中效CYP3A4抑制劑長時間併用的不良反應。

弱效抑制CYP3A4及CYP2C19

併用可同時抑制CYP3A4及CYP2C19的藥物，或合併使用CYP3A4抑制劑及CYP2C19抑制劑，對fedratinib藥物動力學的影響尚待研究。依據PBPK模擬顯示，合併使用CYP3A4/CYP2C19雙重抑制劑與恩瑞比fedratinib，fedratinib的AUC₀₋₂₄會增加約4倍。但此狀況在fedratinib使用多劑量後，可能會發生CYP酶自身抑制和自身誘導的複雜交互作用而發生改變。併用可同時抑制CYP3A4和CYP2C19的藥物(例如：fluconazole、fluvoxamine)或同時使用CYP3A4抑制劑及CYP2C19抑制劑，可能會增加fedratinib的暴露量。因此接受fedratinib的病人應避免併用。

強效及中效CYP3A4誘導劑

併用rifampicin (強效CYP3A4誘導劑；600毫克，每日一次)或efavirenz(中效CYP3A4誘導劑；600毫克，每日一次)與恩瑞比fedratinib (500毫克)會分別使fedratinib的AUC₀₋₂₄降低約80%或50%。

氫離子幫浦抑制劑

併用pantoprazole (氫離子幫浦抑制劑；每天40毫克)與恩瑞比fedratinib (500毫克)對fedratinib

AUC_{0-12h}的臨床意義影響不顯著(增加1.15倍)。因此，預計胃pH值升高不會對fedratinib的暴露產生實質性影響。當fedratinib併用增加胃pH值的藥物時，不需要進行劑量調整。

Fedratinib對其他藥物的影響

對降酸藥物的影響

CYP3A4、CYP2C19或CYP2D6受質藥物

併用fedratinib與CYP3A4受質藥物-midazolam (2毫克)、CYP2C19受質藥物-omeprazole (20毫克)及CYP2D6受質藥物-metoprolol (100毫克)時，fedratinib會分別使midazolam、omeprazole及metoprolol的AUC_{0-12h}增加3.8、2.8、1.8倍，血中最高濃度(C_{max})增加1.8、1.1及1.6倍。因此，應根據情況調整CYP3A4、CYP2C19或CYP2D6受質藥物的劑量，並密切監控其安全性及療效。

對腸道蛋白的影響

在體外研究中，fedratinib抑制P-糖蛋白(P-gp)、乳癌抗藥蛋白(BCRP)、MATE1、MATE2-K、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1、OATP1B3以及OCT2。併用單劑fedratinib (600毫克)與單劑digoxin (P-gp受質藥物: 0.25毫克)、rosuvastatin (OATP1B1/1B3及BCRP受質藥物: 10毫克)及metformin (OCT2及MATE1/2-K受質藥物: 1000毫克)。fedratinib並未對digoxin、rosuvastatin及metformin的AUC_{0-12h}產生具有臨床意義的影響。在fedratinib存在下，metformin的腎臟清除率下降36%。在fedratinib存在下，metformin的降糖藥效作用似乎降低。因葡萄糖AUC_{0-3h}高出 17%。併用藉由OCT2及MATE1/2-K類從腎臟排出之藥物時，應謹慎，且視需要調整藥物的劑量。

造血生長因子

未曾進行將造血生長因子與fedratinib併用的研究，fedratinib的JAK抑制作用是否會降低造血生長因子的功效，或造血生長因子是否會影響fedratinib的療效，目前尚不清楚(參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性性摘要

在第1、2、3期臨床試驗中，對608位連續服用恩瑞比的病人評估恩瑞比的整體安全性資訊。

原發性或繼發性骨髓纖維化(JAKARTA、JAKARTA2、ARD11936)

在原發性骨髓纖維化(MF)、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(Post-PV MF)或血小板增多症後骨髓纖維化(Post-ET MF)病人的臨床試驗中，203位病人接受恩瑞比400毫克治療，包括先前接受過ruxolitinib的病人(N=97; JAKARTA2)。暴露時間中位數為35.6週(範圍為0.7至114.5週)。實際的療程中位數(1個療程 = 28天)為9個療程。203位病人中，63%接受治療的時間為6個月以上，38%的病人接受治療的時間為12個月以上。

臨床試驗中以400毫克恩瑞比治療的203位MF病人中，最常見的非血液學不良反應為腹瀉(67.5%)、噁心(61.6%)及嘔吐(44.8%)。根據實驗室值結果，最常見的血液學不良反應為貧血(99.0%)及血小板減少(68.5%)(表2)。在接受400毫克恩瑞比治療的MF病人中，最常見的不良反應為貧血(2.5%)。根據這些不良事件而非實驗室值結果及腹瀉(1.5%)，接受400毫克恩瑞比的病人中，24%的病人因不良事件而永久停用恩瑞比。

不良反應列表

按照 MedDRA系統器官分類，列出臨床試驗期間的不良反應(表2)，每個系統器官類別內的不利反應依發生率排序，最常見反應排在最前面，頻率定義為：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100)至

表2. 所有不良反應，依據系統器官分類及常用術語區分

系統器官類別	不良反應	所有等級頻率
感染及寄生蟲	泌尿道感染	極常見
血液及淋巴系統異常	貧血*	極常見
	血小板減少*	極常見
	中性白血球減少*	極常見
代謝/營養異常	膽固醇升高*	極常見
	尿酸升高*	極常見
神經系統異常	頭痛	極常見
	暈車/暈船/暈機	常見
	頭暈	常見
血管異常	高血壓	常見
	胃腸異常	極常見
呼吸系統異常	咳嗽	極常見
	噁心	極常見
	便秘	極常見
	消化不良	常見
肝臟異常	丙胺酸胺基轉氨酶升高*	極常見
	天冬胺酸胺基轉氨酶升高*	極常見
肌肉骨骼及結構組織異常	骨節疼痛	常見
	肌肉痙攣	極常見
	四肢疼痛	常見
腎臟及泌尿道異常	血中肌酸酐濃度升高*	極常見

系統器官類別	不良反應	所有等級頻率
泌尿系統	排尿困難	常見
全身性異常及注射部位症狀	倦怠/無力	極常見
各項檢查	體重增加	常見

MedDRA = 國際醫學用語詞典
SMQ = 標準化 MedDRA 術語(由多個 MedDRA 常用術語組成的分組，用於獲取醫學概念)。
a 頻率根據實驗室值。
b 出血包括任何需要醫用治療的血小板減少相關類型。使用 MedDRA SMQ 出血術語(廣泛適用)評估出血。

特定不良反應之說明

腦病變，包括韋尼克氏腦病變

臨床試驗中接受恩瑞比治療的病人有1.3%(8/608)出現嚴重腦病變，包括1例韋尼克氏腦病變確診；7位病人出現神經學表現前每天服用500毫克恩瑞比，並有誘發因子，例如營養不良、骨髓造血事件及其他可能導致thiamin(維生素B1)缺乏的危險因子。一位接受400毫克恩瑞比治療的病人診斷患有肝性腦病變，除一例致命病例(1/608; 0.16%)外，大多數事件緩解後僅留部分神經症狀，包括記憶力減退、認知障礙及癱瘓，致命病例是一位患有頸部癌症、腦轉移、進食困難且體重減輕的病人。在針對另一項適應症的試驗中接受500毫克fedratinib治療 (有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量、5.1 警語/注意事項和9. 適應症)。

骨髓造血性

接受恩瑞比治療的病人最常見的不良反應為噁心、嘔吐及腹瀉。接受400毫克恩瑞比治療的MF病人中，68%發生腹瀉，62%發生噁心，45%發生嘔吐。發生第3級腹瀉、噁心和嘔吐的病人，分別為 5%、0.5%、2%，所有等級的噁心、嘔吐及腹瀉的發病時間中位數為2天。75%的病例發生在開始治療後的3個月內。因骨髓造血性而劑量中斷及調降劑量的病人，分別為11%及9%。接受400毫克恩瑞比治療的病人中，4%因骨髓造血性而永久停用恩瑞比(有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

貧血

接受400毫克恩瑞比治療的原發性或繼發性骨髓纖維化病人中，52%的病人發生第3級貧血，第3級貧血的發病時間中位數為60天。75%的病例發生在開始治療後的4個月內。接受400毫克恩瑞比治療的病人中，58%接受了紅血球輸注，1.5%因貧血而永久停用恩瑞比(有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

血小板減少

接受400毫克恩瑞比治療的原發性或繼發性骨髓纖維化病人中，14%及9%的病人分別發生第3級和第4級血小板減少。第3級和第4級血小板減少的首度發病時間中位數約為70天。75%的病例發生在開始治療後的7個月內。接受400毫克恩瑞比治療的病人中，9%接受了血小板輸注，11%的病人發生需要臨床治療的(血小板減少相關)出血。3%的病人因發生血小板減少而永久停藥(有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

血小板白細胞減少

35%的病人發生第4級中性白血球減少，0.5%的病人因中性白血球減少而劑量中斷(有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

肝臟異常

接受恩瑞比400毫克治療的病人中，52%及59%的病人分別發生ALT及AST升高(所有等級)為第3級或第4級事件。3%病人出現第3級升高，所有等級肝臟酶升高的發生時間中位數均為1個月。75%發生在開始治療後的3個月內(有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

脂肪酶/脂肪酶增加

接受恩瑞比治療的MF病人中，脂肪酶及/或脂肪酶升高(所有等級)的發生率分別為24%及40%。這些事件大多數為第1級或第2級。第3/4級的發生率分別為2.5%和12%(參閱3.1用法用量)。所有等級脂肪酶或脂肪酶升高的發病時間中位數為16天。75%的病例發生在開始治療後的3個月內。接受400毫克恩瑞比治療的病人，1.0%因脂肪酶及/或脂肪酶升高而永久停藥(有關監測及處置指引，參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

肌酸酐增加

服用400毫克恩瑞比的MF病人中，74%發生肌酸酐升高(所有等級)。這些升高通常為無症狀的第1級或第2級事件。3%病人出現第3級升高，所有等級肌酸酐升高的發病時間中位數為27天。75%的病例發生在開始治療後的3個月內。因肌酸酐升高而劑量中斷及調降劑量的病人，分別為1%及0.5%。接受恩瑞比400毫克治療的病人有1.5%因發生肌酸酐升高而永久停藥(參閱3.1用法用量和5.1 警語/注意事項)。

9 適應症

恩瑞比用藥適應症的經驗有限。在對骨髓纖維化病人進行恩瑞比治療的臨床試驗期間，曾將劑量逐步提高至每天600毫克，其中包括1次意外用藥達量800毫克。400毫克以上的劑量下，骨髓造血性、倦怠、頭暈以及貧血和血小板減少更為常見。合併分析臨床試驗資料中，包括韋尼克氏腦病變在內的腦病變與500毫克劑量有關。如果發生用藥過量，不應再繼續服用恩瑞比；應對病人進行臨床監測，並根據需要採取支持性措施。

10 藥理特性

10.1 作用機制

藥物分類：抗腫瘤藥物，蛋白酪氨酸激酶抑制劑，ATC代碼：L01FE02

作用機理

Fedratinib是一種酪氨酸激酶抑制劑，具有抗野生型、突變活性的Janus激酶2(JAK2)及類FMS酪氨酸激酶3(FIT3)的活性。Fedratinib是一種JAK2選擇性抑制劑。對JAK2的抑制活性高於其他同家激酶類 JAK1、JAK3及TYK2。Fedratinib降低JAK2調節的轉錄因子的傳導及活化因子(STAT3/5)蛋白質的合成，抑制體外及體內惡性細胞的增生。

10.2 藥效學特性

Fedratinib抑制骨髓纖維化病人全血中細胞因子誘導的轉錄因子的傳導及活化因子(STAT3)蛋白質的合成。單劑量給予300、400 或500毫克fedratinib後約2小時，造成最大抑制STAT3磷酸化的效果。在24小時後恢復到接近基線。每天服用300、400或500毫克fedratinib後，第1療程第15天的穩定態PK達到相似的抑制程度。

10.3 臨床前安全性資料

Fedratinib 基於安全性理學、毒理給藥毒性、基因毒性、生殖毒性及一項致癥性研究中進行評估。Fedratinib 沒有基因毒性。在6個月的Tg.rasH2基因轉殖小鼠模型中，也未見具有致癥性。臨床前數據顯示，在臨床相關的劑量下，fedratinib 不會抑制thiamin(維生素B1)在胃腸道或大腸中的運輸(參閱3.1 用法用量及8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

在長達9個月的重複劑量毒性試驗中，小鼠、大鼠和主要觀察到的主要毒性包括骨髓發育不全；腺瘤肥大、壞死及增生；淋巴萎縮/耗竭；腎小管退化/壞死；腎臟腫脹；骨髓脂肪及骨髓硬化/壞死；肺組織細胞壞死；以及免疫抑制證據，包括肺炎及/或腸癌。重複劑量毒理學試驗中達到的最高血液學異常與顯著毒性(包括死亡率)相關，並位於最高建議臨床使用劑量400毫克下病人的耐受血液學異常。顯示人類對fedratinib毒性的敏感性低於臨床前動物。毒理學試驗中所用的物種未獲得與臨床相關的暴露量，因此這些試驗對提供fedratinib的臨床相關安全性資料的價值有限。

生殖毒性和早期胎兒發育

Fedratinib 對雄性或雌性大鼠的發情週期參數、交配表現、生育能力、妊娠率或生殖參數沒有影響。在重複劑量毒性試驗中，在幾乎相等於人類臨床暴露量的劑量下，fedratinib 造成公犬的無精子症、精子減少及曲細精管退化(參閱6. 特殊族群注意事項)。

胎兒胎毒發育

在器官形成期(妊娠天數第6至17天)給予懷孕大鼠fedratinib，與造成胎兒胎兒不良反應有關。包括胎兒胎毒後遺症、胎兒體重降低及骨質變化。對大鼠造成的影響約在相當於人類建議每日劑量400毫克臨床暴露量的0.1倍時發生；而大鼠的劑量後遺症、胎兒及骨質等在相當於人類建議每日劑量400毫克臨床暴露量的0.02倍時，觀察到部分動物骨質畸形發生。對於兔子，fedratinib 在測試的最高劑量下未產生發育毒性(暴露量約為人類每日建議劑量的臨床暴露量的0.08倍)。

11 藥物動力學特性

吸收

每日一次300至500毫克的fedratinib (重複劑量400毫克的0.75至1.25倍)，會造成fedratinib的geometric mean C_{max}及血液濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)呈現劑量等比例增加，每天給藥一次，15天內可達到平均穩定狀態濃度。在患有原發性MF、post-PV MF或post-ET MF的成年病人中的平均藥效比相似。範圍是3-4倍。接受每日一次400毫克的骨髓纖維化病人，fedratinib C_{max,55}的幾何平均數(變異係數：%CV)為1804 ng/mL(49%)，AUC₀₋₅₅為26870 ng·hr/mL(43%)。每天口服一次400毫克後，fedratinib迅速吸收。在3小時內達到穩定態的C_{max}(範圍：2至4小時)。根據人體實驗試驗，fedratinib的口服吸收率約為63-77%。

低脂、低熱量(共162卡：6%來自脂肪，78%來自碳水化合物，16%來自蛋白質)或高脂、高熱量(共815卡：52%來自脂肪，33%來自碳水化合物，15%來自蛋白質)的餐點可顯著影響500毫克的fedratinib的AUC₀₋₂₄，增加至24%。C_{max}增加至14%。由於未觀察到fedratinib的藥物動力學在隨餐服用下發生與臨床意義的影響。因此，fedratinib可隨餐或空服服用。搭配高脂肪餐點服用，可降低吸收及副作用的發生率。因此建議隨餐服用fedratinib。

分布

對於每日一次400毫克的骨髓纖維化病人，具體穩定態下的fedratinib平均擬似分布體積為1770

體積。顯示分布範圍廣泛。Fedratinib的人類血清蛋白結合率約為95%，主要與α1酸性糖蛋白結

代謝

fedratinib在體內由多種CYPs酶代謝，其中主要由CYP3A4代謝，其次為CYP2C19及FMOs代謝。二氫吡啶類是fedratinib後，fedratinib為全身循環中的主要物質(約占被放射活性物質的80%)，血漿中沒有任何代謝物的量超過原型藥物成分暴露量的10%。

排泄

口服劑量放射標記的fedratinib後，主要由體內代謝途徑排泄，約77%的放射活性物質經由糞便排出，且僅約5%的放射活性物質隨尿液排出。排泄物中的主要組成物是未改變的原型藥物，分別約佔糞便及尿液排泄量的23%及3%。Fedratinib的藥物動力學特徵為雙相分布及排除(biphasic disposition)。對於骨髓纖維化病人的有效半衰期為41小時，終端半衰期約114小時。擬似清除率(CL/F)(%CV)為13 L/hr(51%)。

特殊族群

年齡、體重、性別和種族

在對452位病人的累積資料進行的群體藥物動力學分析中，未觀察到fedratinib的藥物動力學受到年齡(包括：170位65-74歲，54位75-84歲及4位85歲以上的病人)、體重(40至135公斤)、性別(包括：249位男性及203位女性)及種族(包括：399位白人，7位黑人，44位亞裔及2位屬其他種族的人)等因素而產生具臨床意義的影響。

腎功能不全

服用單一300毫克劑量的fedratinib之後，相較於腎功能正常(依C-G計算Cl_{cr} ≥90 mL/min)的受試者，中度腎功能不全(依C-G計算Cl_{cr} 30 mL/min至59mL/min)的受試者的fedratinib AUC₀₋₂₄增加1.5倍，而重度腎功能不全(依C-G計算Cl_{cr} 15 mL/min至29mL/min)的受試者增加1.9倍。在對452位病人的累積資料進行的群體藥物動力學分析中，未觀察到程度(定義為60≤Cl_{cr}<90 mL/min)腎功能不全對fedratinib的藥物動力學產生具臨床意義的影響。

肝功能不全

在一項具有肝功能正常及輕度肝功能不全(Child-Pugh為A級)受試者的試驗中，評估了單次口服300毫克劑量fedratinib的安全性及藥物動力學。相較於肝功能正常的受試者而言，輕度肝功能不全受試者的fedratinib藥物動力學，未觀察到具有臨床意義的不同。

在對452位病人的累積資料進行的群體藥物動力學分析中，未觀察到程度(定義為總膽紅素≤ULN及AST>ULN或總膽紅素≤ULN的1至1.5倍且有任何AST的增加；n=115)或中度(定義為總膽紅素>1.5至3倍ULN且有任何AST的增加；n=17)肝功能不全對fedratinib的藥物動力學產生具臨床意義的影響。

Fedratinib的藥物動力學尚未在重度(Child-Pugh為C級)肝功能不全病人中評定(參閱3.1 用法用量)。

12 臨床試驗資料

針對骨髓纖維化病人進行了兩項重要的臨床試驗(JAKARTA及JAKARTA2)。JAKARTA是一項針對未接受過JAK1/2抑制劑病人的隨機分配、安慰劑對照第3期試驗。JAKARTA2是一項單組試驗，評估接受過ruxolitinib治療的病人。

40.3%(36/89，95%CI：30.3%，50.6%)，安慰劑組為8.6%(7/81，95%CI：2.5%，14.8%)。

JAKARTA2 接受過ruxolitinib治療的骨髓纖維化病人

JAKARTA2是一項多中心、開放性的單組試驗，針對先前接受過ruxolitinib治療且診斷為有症狀中度至重度中受變2級或高風險原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化(Post-PV MF)或血球增多症後骨髓纖維化(Post-ET MF)伴隨脾腫大且血小板計數 ≥ 50 × 10⁹/L的病人，共有289位病人進行隨機分配。接受每日一次口服比500毫克(n=97)、400毫克(n=96)或安慰劑(n=96)，至少持續24週(6 × 28天療程)。安慰劑組病人可在24週後轉為安慰劑治療，400毫克劑量似乎比500毫克劑量耐受性更佳。400毫克組中，發生第3級或第4級治療中出現不良事件(TAE)。TAE造成劑量調降或劑量中斷以及TEAE造成永久退出治療的病人較少，59%的病人為男性，年齡中位數為65歲(範圍為27至86歲)，其中65至74歲的病人佔40%，75歲以上的病人佔11%，64%的病人患有原發性MF，26%患有真性紅血球增多症後骨髓纖維化(Post-PV MF)，10%患有血球增多症後骨髓纖維化(Post-ET MF)，52%的病人具有中度第2級血球。48%的病人患有高風險疾病，基期時血紅素中位數為10.2 g/dL(範圍為4.5至17.4 g/dL)，血小板計數中位數為213.5 × 10⁹/L(範圍為23.0至1155.0 × 10⁹/L)；16.3%的病人血小板計數 < 100 × 10⁹/L，83.7%的病人血小板計數 ≥ 100 × 10⁹/L。病人在基期時的脾臟縱橫長度中位數為15公分(範圍為4至40公分)，基期時以核磁共振成像(MRI)或電腦斷層掃描(CT)測得的脾臟體積中位數為2568.0 mL(範圍為316至8244 mL)，(正常脾臟體積的中位數約為215 mL)。主要療效指標為第24週(第6療程結束時)，以MRI或CT測量脾臟體積比基期減少 ≥ 35%的病人比例，並在4週後再次測量確認。第二次評估指標為使用改良後的骨髓纖維化症狀評估表(MFSFA)v2.0 E誌測量從基期到第6療程結束時，症狀評估分(TSS)降低 ≥ 50%的病人比例。脾臟體積減少分析如表3所示。

表3： JAKARTA第3期試驗(安慰劑組(TT)對照)中，從基期到第6療程結束時脾臟體積減少病人的百分比

Table with 3 columns: 第6療程結束時的脾臟體積及脾腫大小, 恩瑞比400毫克 N=96 n(%), 安慰劑 N=96 n(%). Rows include: 脾臟體積, 第6療程結束時脾臟體積減少≥35%以上的病人人數(4週後追蹤掃描), 95%信賴區間, p值, 第6療程結束時脾臟體積減少≥35%以上的病人人數(%), 95%信賴區間, p值.

無論是否存在JAKV617F突變，恩瑞比400毫克組中較高比例的病人脾臟體積較基期減少 ≥ 35%，依據Kaplan-Meier估計值。恩瑞比400毫克組脾臟反應持續時間的中位數為18.2個月。改良後的MFSFA包括6種與MF相關的關鍵症狀：盜汗、發熱、腹部不適、易飽感、左側肋骨下疼痛以及骨節或肌肉疼痛。症狀的衡量範圍是0(無)到10(可以想見的最嚴重程度)。第6療程結束時，TSS降低 ≥ 50%的病人百分比(95%信賴區間)在恩瑞比400毫克組為

13 包裝及儲存

13.1 包裝

高密度聚乙烯(HDPE)瓶，具備聚丙烯兒童安全瓶蓋及熱壓密封片，每瓶裝有120顆膠囊，並以紙盒包裝。

13.2 效期

如外盒所示。

13.3 儲存條件

儲存於攝氏30度以下。

13.4 儲存注意事項

藥瓶必須蓋緊以防潮。未使用的藥品或廢棄物，應交回藥師遵循當地規範安全棄置。

14 病人使用須知

目前尚無資訊

15 其他

CCDS v.4

製造商

製造商名稱

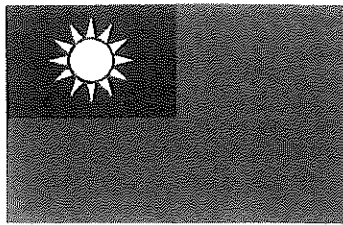
Celgene International Sarl

製造廠地址

Route De Perreux 1 2017 Boudry Switzerland



台北市松山區健康路156號4、5樓



衛生福利部藥品許可證

衛部藥輸字第 028311 號

簽審文件號碼：DHA05202831103

中文名稱：恩瑞比膠囊

英文名稱：Inrebic Capsule

類別：須由醫師處方使用

藥商名稱：台灣必治妥施貴寶股份有限公司

劑型：膠囊劑

製造廠名稱：CELGENE INTERNATIONAL SARL

包裝種類：8-1000 顆 HDPE 塑膠瓶裝

製造廠地址：ROUTE DE PERREUX 1 2017 BOUDRY SWITZERLAND

處方：

Each capsule contains:

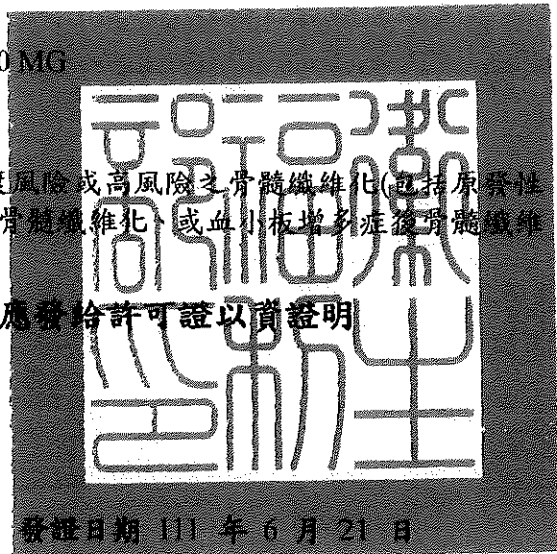
Fedratinib dihydrochloride monohydrate.....117.30 MG
(equivalent to 100 MG fedratinib)

適應症：適用於曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化，或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

衛生福利部部長

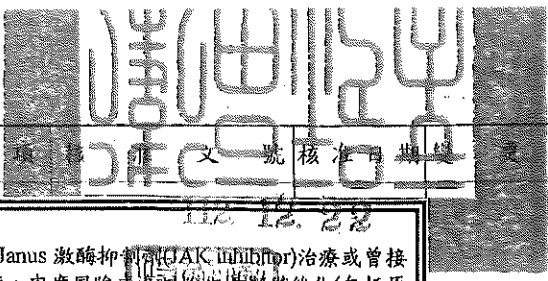
陳時中



發證日期 111 年 6 月 21 日

有效日期 116 年 6 月 21 日

核准 展延 至	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號				



變更事項	核准文號	核准日期
<p>適應症變更： 適用於未曾接受 Janus 激酶抑制劑(JAK inhibitor)治療或曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化(包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化)成人病人。</p>		
其他		

111年6月29日衛投食字第 1106014541 號
 DMF Number : DMF(64)4043
 成分名：FEDRATINIB DIHYDROCHLORIDE MONOHYDRATE
 廠名(址)：「CHANGZHOU SYNTHEALL PHARMACEUTICAL CO., LTD.」【NO. 589 NORTH YULONG ROAD, XINBEI DISTRICT, CHANGZHOU, JIANGSU, 213127, CHINA】
 本案係依 102年2月21日署投食字第 1021401257 號公告審查通過，並依 1050041363 號函併入本製劑許可證管理。

1106014541

1106014541

11207106621

實際領證日期：111年8月02日

111年1月03日