

捷可衛錠

5 毫克
10 毫克
15 毫克
20 毫克

JAKAVI® 5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg tablets

本藥須由醫師處方使用

組成說明

劑型

5、10 毫克，白色圓形錠劑
15 毫克，白色橢圓形錠劑
20 毫克，白色膠囊形錠劑
主成分
Ruxolitinib phosphate
每顆錠劑含 ruxolitinib 5 毫克
每顆錠劑含 ruxolitinib 10 毫克
每顆錠劑含 ruxolitinib 15 毫克
每顆錠劑含 ruxolitinib 20 毫克
活性成分
Ruxolitinib
賦形劑
微晶纖維素
硬脂酸鎂
膠態無水矽酸
甘氨酸澱粉納 (A 型)
羧甲基纖維素
聚維酮

每顆 5 毫克錠劑含有 71.45 毫克單水乳糖
每顆 10 毫克錠劑含有 142.90 毫克單水乳糖
每顆 15 毫克錠劑含有 214.35 毫克單水乳糖
每顆 20 毫克錠劑含有 285.80 毫克單水乳糖

適應症

適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 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。

適用於接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者。

用法用量

監視指示

血球計數：在開始使用 Jakavi 治療前應先進行血球計數檢測 (包含白血球分類計數)。應每 2-4 週監測一次全血球計數，直到劑量穩定為止，之後亦應視臨床需要進行檢測 (參見警語和注意事項)。
起始劑量
對血小板計數介於 100,000 和 200,000/mm³ 之間的病人，Jakavi 的建議起始劑量為 15 毫克每日口服兩次，對血小板計數 >200,000/mm³ 的病人則為 20 毫克每日兩次。對血小板計數介於 50,000 和 100,000/mm³ 之間的病人，由於現有資料有限，因此無法提供起始劑量方面的建議。這類病人的最高建議起始劑量為 5 毫克每日兩次，之後並應小心調整劑量。
表：Jakavi 的建議起始劑量

血小板計數	起始劑量
大於 200 × 10 ⁹ /升	20 毫克每日口服兩次
100 × 10 ⁹ /升至 200 × 10 ⁹ /升	15 毫克每日口服兩次

真性紅血球增多症病人的建議起始劑量為 10 毫克，每日兩次。
劑量調整

表：因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的最高劑量*

目前的心血小板計數	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量*
大於或等於 125 × 10 ⁹ /升	20 毫克每日兩次
100 至低於 125 × 10 ⁹ /升	15 毫克每日兩次
75 至低於 100 × 10 ⁹ /升	10 毫克每日兩次，持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 15 毫克每日兩次
50 至低於 75 × 10 ⁹ /升	5 毫克每日兩次，持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 10 毫克每日兩次
低於 50 × 10 ⁹ /升	繼續停藥

*表中所示為最高劑量，重新開始投藥時，應以較中斷治療時之劑量低至少 5 毫克 (每日兩次) 的劑量開始投藥。

表：血小板減少時的給藥建議

血小板計數	血小板計數下降時的劑量				
	25 毫克每日兩次	20 毫克每日兩次	15 毫克每日兩次	10 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次
100 至低於 125 × 10 ⁹ /升	新劑量 20 毫克每日兩次	新劑量 15 毫克每日兩次	不變	不變	不變
75 至低於 100 × 10 ⁹ /升	10 毫克每日兩次	10 毫克每日兩次	10 毫克每日兩次	不變	不變
50 至低於 75 × 10 ⁹ /升	5 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次	5 毫克每日兩次	不變
低於 50 × 10 ⁹ /升	停藥	停藥	停藥	停藥	停藥

可依據病人血液相及安全性與療效的表現來調整劑量。血小板計數低於 50,000/mm³ 或絕對嗜中性白血球計數低於 500/mm³ 時，應中斷治療。真性紅血球增多症病人的血紅素低於 8 g/dL 時，需中斷治療。待血球計數恢復到這些數

值以上之後，可以 5 毫克每日兩次的劑量重新開始投藥，並依據小心監測血球計數的結果逐步提高劑量。如果血小板計數下降至 100,000/mm³ 以下，應考慮降低劑量，但前提是要避免血血小板減少而中斷給藥。真性紅血球增多症病人的血紅素低於 12 g/dL 時，應考慮減少劑量，血紅素低於 10 g/dL 時，則建議減少劑量。如果認為療效不足，且血球計數足夠，可以最高 5 毫克每日兩次的劑量提高劑量，每日最高劑量為 25 毫克。在最初 4 週治療期間不可增加起始劑量，之後若需增加劑量，每次改變劑量後至少需維持 2 週以上，方得再次增加劑量。

表：真性紅血球增多-劑量減低

紅血球及 / 或血小板計數	建議劑量
血紅素高於或等於 12 g/dL，與血小板高於或等於 100 × 10 ⁹ /升	不變
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，與血小板介於 75 至低於 100 × 10 ⁹ /升	應考慮降低劑量，並以避免因出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則。
血紅素為 8 至低於 10 g/dL，或血小板為 50 至低於 75 × 10 ⁹ /升	5 毫克每日兩次；服用 5 毫克每日兩次的病人，減低為 5 毫克每日一次。
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 ⁹ /升	停藥

表：真性紅血球增多-因安全性問題而中斷治療後再重新開始投予 Jakavi 時的血液學參數

紅血球，血小板計數，或 ANC	重新開始使用 Jakavi 治療時的最高劑量
血紅素低於 8 g/dL，或血小板低於 50 × 10 ⁹ /升，或 ANC 低於 1 × 10 ⁹ /升	繼續停藥
血紅素介於 8 至低於 10 g/dL，或血小板介於 50 至低於 75 × 10 ⁹ /升，或 ANC 介於 1 至低於 1.5 × 10 ⁹ /升	5 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素介於 10 至低於 12 g/dL，或血小板介於 75 至低於 100 × 10 ⁹ /升，或 ANC 介於 1.5 至低於 2 × 10 ⁹ /升	10 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。
血紅素高於或等於 12 g/dL，或血小板高於或等於 100 × 10 ⁹ /升，或 ANC 高於或等於 2 × 10 ⁹ /升	15 毫克每日兩次，或較中斷治療時之劑量低，且不高於 5 毫克 (每日兩次) 的劑量。

*持續治療至少 2 週；如果狀況穩定，可提高至 5 毫克每日兩次。

用法用量指引

Jakavi 的最高劑量為 25 毫克每日兩次。

如果漏服一劑，病人不可額外多服一劑藥物，而應依據平常的處方劑量服用下一劑藥物。

只要效益風險評估仍維持正面的結果，便可持續治療。若是開始治療六個月後骨髓纖維化沒有減少或症狀無改善，則應停止治療。建議有某種程度臨床改善的病人，在脾臟長度與基期相較增加達 40% (約為脾臟體積增加達 25%) 且沒有明確的疾病相關之症狀改善時，停止 ruxolitinib 治療。

和強效型 CYP3A4 抑制劑或 fluconazole 併用時的劑量調整方式：

當 Jakavi 與強效型 CYP3A4 抑制劑或 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑 (例如 fluconazole) 合併投予時，應將 Jakavi 的每日總劑量降低約 50%，每日兩次之方式投予。避免和每日劑量大於 200 毫克的 fluconazole 併用 (請見交互作用章節)。

在開始使用併用強效型 CYP3A4 抑制劑或併用 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑時，建議應更為頻繁地 (例如：每週兩次) 監測血液學參數，以及是否出現 Jakavi 相關不良反應的臨床徵兆與症狀。

特殊族群

腎功能不全

輕度或中度腎功能不全的病人，不需要特別調整劑量。對嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率 (Clcr) 低於 30 毫升/分鐘) 的骨髓纖維化病人，應依據血小板計數將建議起始劑量降低約 50%，以每日兩次的方式投予。嚴重腎功能不全的真性紅血球增多症病人的建議起始劑量為 5 毫克，每日兩次。在 Jakavi 治療期間應小心監測病人的安全性和療效。

對接受血液透析治療的晚期腎病病人 (ESRD) 的最佳劑量選擇的資料有限。基於可用的資料，推算這群病人的藥動學/藥效學顯示，對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 骨髓纖維化病人的建議起始劑量為單一劑量 15-20 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次。對於血小板計數介於 100,000/mm³ 到 200,000/mm³ 之間的病人，建議劑量為給予單劑量 15 毫克。血小板計數 > 200,000/mm³ 的病人，建議劑量為給予單劑量 20 毫克或間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克。維持劑量 (單次給藥或間隔 12 個小時給予兩劑 10 毫克) 僅於每次血液透析前投予一劑。這些建議劑量是推測而得，對接受血液透析治療的晚期腎病病人有任何劑量修改後，應小心監測其安全性與療效。對於正在接受腹膜透析或連續性靜脈-靜脈血液過濾的病人，沒有可用的資料供選擇劑量。對於接受血液透析治療的晚期腎病 (ESRD) 真性紅血球增多症病人的建議起始劑量為單一劑量 10 毫克，或者間隔 12 個小時給予兩劑 5 毫克，僅於每次血液透析結束後投予一次 (請見藥物動力學章節)。

對任何程度的肝功能不全病人，應依據血小板計數將建議起始劑量降低約 50%，並以每日兩次的方式給予。維持劑量應依據小心監測病人的安全性和療效後調整。應小心監測安全性與療效結果，以調整維持劑量。對於肝功能不全的病人，在接受 Jakavi 治療開始的六週內，應至少每隔一到兩週，進行全血細胞計數，包括白血球細胞分類計數；肝功能和血細胞計數漸趨穩定後亦須視臨床需要進行全血細胞及白血球細胞分類計數檢測。據此，可以調降 Jakavi 劑量，以減少血小板低下症的風險。

兒童
Jakavi 用於 18 歲以下兒童病人的安全性與療效尚未確立。
老年人
對老年病人，不建議額外調整劑量。
用法
Jakavi 應口服給藥，且可與食物併服，亦可不與食物併服。

禁忌

對活性成分或任一賦形劑過敏。

警語和注意事項

血球計數降低

Jakavi 治療可能會引發血液學不良反應，包括血小板低下、貧血及嗜中性白血球低下。在開始使用治療前應先進行全血球計數檢測 (關於監測頻率，請參見用法用量)。

觀察結果顯示，開始治療時之血小板計數偏低 (<200,000/mm³) 的病人較可能在治療期間出現血小板低下的現象。

血小板低下的症狀一般都具有可逆性，且通常在降低劑量或暫時停用 Jakavi 之後便可獲得控制。不過，如果臨床顯示有必要的，也可能須輸注血小板 (請參見用法用量及藥物不良反應)。

出現貧血現象的病人可能會需要輸血。對出現貧血現象的病人，亦可能要考虑調整劑量或暫時停用。其血紅素值低於 8.0 g/dl (分別為 79.3% 和 30.1%)。對於基期血紅素值低於 10.0 g/dl 的病人，應頻繁的監測血液學參數與 Jakavi 相關的藥物不良反應的臨床徵狀。

嗜中性白血球減少 (絕對嗜中性白血球計數 (ANC) <500/mm³) 的現象一般都具有可逆性，且通常在暫時停用 Jakavi 之後便可獲得控制 (請參見用法用量及藥物不良反應)。

只要臨床顯示有必要，應監測全血球計數，並視需要調整劑量 (請參見用法用量及藥物不良反應)。

感染

曾有接受 Jakavi 治療的病人發生嚴重細菌感染、分枝桿菌感染、黴菌感染、病毒感染及何機性感染的案例。應評估病人發生嚴重感染的風險。醫師應小心觀察接受 Jakavi 治療的病人是否出現感染的徵兆與症狀，如果出現，應立即採取適當的治療措施。在嚴重感染的問題尚未解決之前，不可開始使用 Jakavi 治療。曾有接受 Jakavi 的骨髓纖維化病人，罹患肺結核的通報案例。在治療前，應按照國內的指引，評估病人的活化和非活化的 (骨「潛伏」) 結核病。包括結核病史，先前與肺結核病人接觸的可能性，和 / 或適當的篩選檢測，例如：如胸部 x 光攝影，如果適用，可進行結核菌素試驗和 / 或 γ 干擾素釋放法測定。應提問關立處方者，有偽陰性結核菌素皮膚試驗結果的可能性，尤其是對於那些嚴重疾病或免疫功能低下的病人。

曾有慢性 B 型肝炎病人使用 Jakavi 後，B 肝病毒量 (HBV-DNA 濃度) 增加的報告，可能伴隨或不伴隨 ALT 及 AST 指數上升。目前並不清楚 Jakavi 對於 B 型肝炎病毒的複製有何影響。慢性 B 型肝炎病人應該接受常規治療並定期監測病毒量。

帶狀皰疹

醫師應教育病人帶狀皰疹的早期徵兆與症狀，並建議他們要儘早尋求治療。

進行性多灶性腦白質病 Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

曾有接受 Jakavi 的病人，罹患進行性多灶性腦白質病的通報案例。醫生應特別警惕病人，有關可能不會注意到的 PML 症狀 (例如，認知、神經或精神症狀或徵兆)。病人應監測任何這些新的或惡化的症狀或徵兆，如果出現這種症狀，應考慮轉介到神經專科醫生進行適當的 PML 診斷。如果懷疑罹患 PML，必須暫停給藥，直到罹患 PML 的可能性被排除。

非黑色素瘤皮膚癌

接受 Jakavi 治療的病人，曾經通報有非黑色素瘤皮膚癌 (NMSCs)，包括基底細胞、鱗狀細胞及默克細胞癌。大多數的病人，曾有過延長使用 hydroxyurea 的治療史，和先前有 NMSC 或惡性癌前皮膚潰瘍。尚未確立這些症狀，應考慮轉介到神經專科醫生進行適當的 PML 診斷。如果懷疑罹患 PML，必須暫停給藥，直到罹患 PML 的可能性被排除。

血脂異常 / 升高

使用 Jakavi 治療可能會引起血脂相關參數升高，包括總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯。建議應按照臨床指引，定期監測血脂及治療血脂異常。

特殊族群

腎功能不全

對嚴重腎功能不全的病人，應降低 Jakavi 的起始劑量。肌酸酐清除率小於 30 毫升 / 分鐘，建議起始劑量應依血小板計數量減少約 50%，每日服用兩次。接受 Jakavi 治療期間，應仔細監測病人的安全性與療效表現。

對接受洗腎治療的晚期腎病骨髓纖維化病人，支持最佳治療劑量的數據有限。基於現有的藥動學 / 藥效學資料，對該族群病人的建議起始劑量為，在洗腎當天給予單劑量 15-20 毫克，或者相隔 12 小時給予 10 毫克。病人血小板計數為 100,000/mm³ 和 200,000/mm³ 之間者，建議給予單劑量 15 毫克。病人的血小板計數 >200,000/mm³ 者，建議起始劑量為 20 毫克或相隔 12 小時給予 10 毫克。持續劑量為，在洗腎當天給予單劑量或相隔 12 小時給予 10 毫克。這些晚期腎病病人的建議劑量應基於仔細監測病人的安全性與療效表現作調整。沒有資料佐證正在接受腹膜透析或連續性靜脈-靜脈血液過濾病人的劑量。

對接受洗腎治療的晚期腎病真性紅血球增多症病人，建議起始劑量為，在洗腎當天給予單劑量 10 毫克，或者相隔 12 小時各別給予 5 毫克。這些晚期腎病病人的建議劑量應基於仔細監測病人的安全性與療效表現作調整。沒有資料佐證正在接受腹膜透析或連續性靜脈-靜脈血液過濾病人的劑量。

療效表現作調整。沒有資料佐證正在接受腹膜透析或連續性靜脈-靜脈血液過濾病人的劑量。

肝功能受損

對肝功能受損的病人，應降低 Jakavi 的起始劑量。進一步的劑量調整應以此藥物的安全性與療效表現為依據 (請參見用法用量及臨床藥理學，特殊族群)。

交互作用

如果要將 Jakavi 和強效型 CYP3A4 抑制劑或 CYP2C9 與 CYP3A4 雙重酵素抑制劑 (例如 fluconazole) 合併投予時，應將 Jakavi 的每日總劑量降低約 50%，每日兩次之方式投予 (請見交互作用章節)。(關於監測頻率，請參見用法用量及交互作用)。

戒斷作用

停止治療之後，骨髓纖維化的相關症狀會在約一週的時間內再度出現。已經有病人停用 Jakavi 而生更嚴重的事件，特別是在同時伴有急性病下。並未確認是否是突然停用 Jakavi 造成這些事件。雖然未經證實逐漸減量的效果，若未必須突然停藥應考慮逐步減少 Jakavi 劑量。

藥物不良反應

安全性概況摘要

所有的安全評估研究中 (治療骨髓纖維化或真性紅血球增多症)，共有 982 位病人，在第二期及第三期臨床試驗中接受 Jakavi 治療。

骨髓纖維化

在 COMFORT-I 與 COMFORT-II 這兩項標記研究中，Jakavi 在 301 位病人的中位曝藥時間為 10.8 個月 (範圍為從 0.3 至 23.5 個月)。大部份病人 (68.4%) 都接受了至少 9 個月的治療。在這 301 位病人中，111 位 (36.9%) 的基準值血小板計數介於 100,000/mm³ 與 200,000/mm³ 之間，190 位 (63.1%) 的基準值血小板計數大於 200,000/mm³。

在這些臨床試驗當中，有 11.3% 的病人因發生不良事件而停止治療。

最常見的藥物不良反應為血小板減少及貧血。血液學不良反應 (任何 CTCAE 等級；CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events) 包括貧血 (82.4%)、血小板減少 (69.8%) 及嗜中性白血球減少 (16.6%)。

貧血、血小板減少與嗜中性白血球減少皆為與劑量相關的反應。

三種最常發生的非血液學不良反應為瘀傷 (21.6%)、頭暈 (15.3%) 與頭痛 (14.0%)。

三種最常發生的非血液學實驗室檢驗異常為丙酸醯轉胺酶升高 (27.2%)、天冬醯醯轉胺酶升高 (19.9%)、以及高膽固醇血症 (16.9%)。

長期安全性：於兩個第三期標記試驗中，觀察 457 位骨髓纖維化病人接受 ruxolitinib 治療的結果，包括從最初被隨機分配到 ruxolitinib 組接受治療的病人 (n = 301，曝藥時間介於 0.3 - 68.1 個月，曝藥時間中位數為 33.4 個月) 和原先在對照組但後續接受 ruxolitinib 治療的病人 (n = 156，曝藥時間介於 0.5 - 59.8 個月，曝藥時間中位數為 25.0 個月)。依據臨床試驗結果顯示，隨著曝藥時間增加，不良反應事件的累積頻率成比例地增加。在這些更新的資料中觀察到，有 27.4% 接受 ruxolitinib 治療的病人因不良反應事件而中止治療。

真性紅血球增多症

Jakavi 的安全性，在二項共收納 184 位真性紅血球增多症病人的開放、隨機、對照的第三期臨床試驗 (RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

在 RESPONSE 及 3b 期臨床試驗 RESPONSE 2 中評估。下面列出的藥品不良反應，說明隨機試驗期間 (RESPONSE 達 32 週，RESPONSE 2 達 28 週)，Ruxolitinib 治療組與最佳現有療法組的不良反應頻率，Ruxolitinib 曝藥時間中位數為 7.85 個月。

有 CTCAE 4 級的嗜中性白血球低下。

尿道感染

在第 3 期 MF 的臨床研究中，有 1.0% 的病人被通報發生第 3 或 4 級的尿道炎感染。有 1.0% 的病人通報發生尿源性敗血症，並有 1 位病人發生腎臟感染。

在 RESPONSE 和 RESPONSE 2 試驗的隨機分配期間，觀察到 1 位 (0.5%) 真性紅血球增生症病人有 3-4 級的尿道炎感染。

帶狀皰疹

病人帶狀皰疹發生頻率在 PV 病人 (4.3%) 和 MF 病人 (4.0%) 相似。在 PV 病人中，有 1 位病人通報發生 3、4 級的帶狀皰疹後神經痛。

安慰劑對照研究的其他數據

有 25.2% 使用 Jakavi 治療的病人和 7.3% 使用安慰劑治療的病人出現新發生或更加惡化的第 1 級丙胺酸轉胺酶 (ALT) 異常現象。在 Jakavi 組中，高於或等於第 2 級之升高現象的發生率為 1.9%，第 3 級的發生率為 1.3%，且無任何發生第 4 級 ALT 升高現象的病例。有 17.4% 使用 Jakavi 治療的病人和 6.0% 使用安慰劑治療的病人出現新發生或更加惡化的第 1 級天冬胺酸轉胺酶 (AST) 異常現象。在 Jakavi 組中，第 2 級 AST 升高現象的發生率為 0.6%，且無任何發生第 3 或 4 級 AST 升高現象的病例。

有 16.8% 使用 Jakavi 治療的病人和 0.7% 使用安慰劑治療的病人出現新發生或更加惡化的第 1 級膽固醇升高現象。在 Jakavi 組中，第 2 級膽固醇升高現象的發生率為 0.6%，且無任何發生第 3 或 4 級膽固醇升高現象的病例。

出血

在第 3 期細細試驗中被通報的出血事件（包括顱內、胃腸道、瘀傷和其他出血事件），接受 Jakavi 治療的病人有 32.6%，和使用對照治療（安慰劑或現行最佳現有療法）的病人有 23.2%。第 3、4 等級的出血事件在 Jakavi 治療組或對照治療組病人身上發生頻率相當（4.7% 和 3.1%）。大多數病人在治療期間出血事件為輕微（65.3%）。服用 Jakavi 的病人比對照治療組的病人，更頻繁發生嚴重的事件（21.3% 和 11.6%）。服用 Jakavi 的病人，通報有 1% 的顱內出血和對照治療組有 0.9%。服用 Jakavi 的病人，通報有 5.0% 的胃腸道出血，對照治療組有 3.1%。其他出血事件（包括鼻出血、術後出血和血尿等事件，Jakavi 組的病人通報有 13.3%，對照治療組有 10.3%。

感染

在第 3 期細細試驗中，有 1.0% 的病人被通報為第 3、4 等級的泌尿道感染，4.3% 的病人被通報為帶狀皰疹和 1.0% 的病人被通報為結核病。

交互作用

會導致 ruxolitinib 的血中濃度上升的製劑

強效型 CYP3A4 抑制劑：在連續 4 天每天投予兩次 200 毫克 ketoconazole（一種強效型 CYP3A4 抑制劑）的健康受試者中，Jakavi 的 AUC 會升高 91%，半衰期也會從 3.7 小時延長至 6.0 小時。

當與強效型 CYP3A4 抑制劑合併投予時，Jakavi 的每日總劑量應降低約 50%。應嚴密監測病人是否出現血球低下的現象，並依據安全性與療效的表現調整劑量（請參見用法用量）。

弱或中效型 CYP3A4 抑制劑：在連續 4 天每天投予兩次 500 毫克 erythromycin（一種中效型 CYP3A4 抑制劑）的健康受試者中，Jakavi 的 AUC 會升高 27%。

與弱效或中效型 CYP3A4 抑制劑（如 erythromycin）合併投予時，並不建議調整 Jakavi 劑量。在開

始使用中效型 CYP3A4 抑制劑時，應嚴密監視病人是否出現血球低下的現象。

中效 CYP2C9 及 CYP3A4 雙重抑制劑（例如：Fluconazole）：根據電腦模擬，併用 200 及 400 毫克的 fluconazole 時，ruxolitinib 的 AUC 預計分別會增加 2.9 及 4.3 倍。因此當併用

CYP2C9 及 CYP3A4 的雙重抑制劑時，建議將劑量減半。使用 Jakavi 時，應避免同時使用每日劑量大於 200 毫克的 fluconazole。

CYP3A4 誘導劑：在開始使用 CYP3A4 誘導劑時，並不建議調整 Jakavi 劑量。但在合併治療期間，如果治療效果有減弱的現象，可考慮逐步提高 Jakavi 的劑量。

在連續 10 天每天投予一次 600 毫克 rifampin（一種強效型 CYP3A4 誘導劑）的健康受試者中，投予單次劑量之 Jakavi 後所達到的 AUC 會降低 71%，半衰期也會從 3.3 小時縮短至 1.7 小時，和原成分相比較，活性代謝物的相對含量有增加的現象。

P- 醣蛋白與其它轉運體：將 Jakavi 和會與 P-gp 及其它轉運體發生交互作用的物質合併投予時，並不建議調整劑量。

其他藥品交互作用

CYP3A4 受質：在一項健康受試者的試驗當中，Jakavi 與 midazolam (CYP3A4 受質)，沒有明顯的臨床藥物動力學相關的交互作用。

口服避孕藥：

在一項健康受試者的試驗當中發現，Jakavi 並不影響含有 ethinylestradiol 與 levonorgestrel 的口服避孕藥的藥物動力學。因此，我們並不預期避孕效果會受到併用 ruxolitinib 影響。

具生育能力的婦女、懷孕、授乳及生育力

具生育能力的婦女

具生育能力的婦女必須採取適當的預防措施，以免在治療期間懷孕。如果懷孕，應以個人狀況進行風險/效益評估，並利用現有的最新資料評估病人胎兒可能面臨的風險。

懷孕

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用 Jakavi 的研究。

在對大鼠和兔子投予 ruxolitinib 的胎胎胎兒發育試驗中並未發現致畸性。Ruxolitinib 對大鼠具有胎胎毒性與胎兒毒性（著床後流產率升高與胎兒體重減輕）（參見第 13 節非臨床安全性資料）。

目前並不確知其對人類的潛在風險。不建議在懷孕期間使用 Jakavi。

授乳

正在使用 Jakavi 治療的婦女不可哺乳母乳。

在授乳的大鼠中，ruxolitinib 及（或）其代謝物會分泌進入乳汁，且濃度要比母體的血中濃度高出 13 倍。目前並不確知 Jakavi 是否會分泌進入人類的乳汁。

生育力

目前並無 ruxolitinib 對人類生育力之影響方面的資料。在動物試驗中，並未發現本品會對公大鼠或母大鼠的生育力或生殖能力造成任何影響。在在大鼠所進行的出生前後試驗中，第一代仔鼠的生育力也未受到影響（參見第 13 節非臨床安全性資料）。

過量

目前對 Jakavi 使用過量並無任何已知的解毒劑。曾投予單劑高達 200 毫克顯示仍在可接受之急性耐

受性的範圍之內。重複投予高於建議劑量會伴隨出現骨髓抑制作用增強的現象，包括白血球減少、貧血及血小板低下。應施以適當的支持性治療。一般並不認為血液透析會加速 Jakavi 的排除。

臨床藥理學

作用機制

Ruxolitinib 是一種具有選擇性的 Janus 激酶 (JAKs) JAK1 與 JAK2 的抑制劑（對 JAK1 與 JAK2 酵素 IC₅₀ 值分別為 3.3 nM 與 2.8 nM）。這些激酶可媒介許多對造血作用及免疫功能極為重要之細胞激素與生長因子的傳遞作用。

JAK 傳遞作用涉及 STATs（訊息傳遞與轉錄活化因子）被激活至細胞激素受體，進而活化 STATs，接續的 STATs 進入細胞核內聚集，從而產生調節基因表現的作用。JAK-STAT 路徑失調會引發多種癌症，並會增強惡性腫瘤細胞的增生能力與存活能力。

骨髓纖維變性 (MF) 與真性紅血球增生症是一種已知和 JAK1 及 JAK2 傳遞失調有關的骨髓增生性腫瘤 (MPN)。

一般認為這種失調現象的根源包括循環中出現大量會活化 JAK-STAT 路徑的細胞激素、獲得功能性 (gain-of-function) 突變 (如 JAK2V617F)，以及負向調節機制未活化。不論 JAK2V617F 突變的狀態為何，MF 病人都會出現 JAK 傳遞失調的現象。有 >95% 的真性紅血球增生症病人，被發現有 JAK1 (V617F 或 exon 12) 活化突變的現象。

Ruxolitinib 可抑制 JAK-STAT 傳遞及血液惡性腫瘤之細胞激素依賴性細胞模型的細胞增生作用，亦可抑制因表現出 JAK2V617F 突變蛋白而呈現非細胞激素依賴性之 Ba/F3 細胞的增生作用，且其 IC₅₀ 的範圍為 80-320 nM。一項 JAK2V617F 陽性 MPN 的小鼠模型研究顯示，在不會引發骨髓抑制作用的劑量下，口服投予 ruxolitinib 可預防脾臟腫大、減少脾臟中的 JAK2V617F 突變細胞、減少循環中的發炎性細胞激素（如 TNF-α 與 IL-6）, 並使小鼠的存活時間明顯延長。

Ruxolitinib 可抑制 JAK-STAT 傳遞及血液惡性腫瘤之細胞激素依賴性細胞模型的細胞增生作用，亦可抑制因表現出 JAK2V617F 突變蛋白而呈現非細胞激素依賴性之 Ba/F3 細胞的增生作用，且其 IC₅₀ 的範圍為 80-320 nM。一項 JAK2V617F 陽性 MPN 的小鼠模型研究顯示，在不會引發骨髓抑制作用的劑量下，口服投予 ruxolitinib 可預防脾臟腫大、減少脾臟中的 JAK2V617F 突變細胞、減少循環中的發炎性細胞激素（如 TNF-α 與 IL-6）, 並使小鼠的存活時間明顯延長。

在源自健康受試者、MF 與 PV 病人的全血中，ruxolitinib 可抑制細胞激素所誘發的 STAT3 磷酸化作用。在健康受試者與骨髓纖維變性病人中，ruxolitinib 皆可於投藥 2 小時後達到最大的 STAT3 磷酸化抑制作用，並會於 8 小時內回到接近基礎狀態，這表示其原形成分或活性代謝物都不會蓄積在體內。

治療前伴有體質症狀的發炎標記升高現象的 MF 受試者，如 TNF α、IL-6 與 CRP，在使用 ruxolitinib 治療後都會降低。骨髓纖維變性病人對使用 ruxolitinib 治療的藥效學作用並不會隨時間而產生拮抗性。相似的，真性紅血球增生症病人，在基期也有發炎標記升高的現象，在使用 ruxolitinib 治療後都會降低。

在一項針對健康受試者所進行的完整 QT 期間研究中，在單劑最高達 200 mg 的超過治療範圍的劑量下，並無任何證據顯示 ruxolitinib 會產生 QT/QTc 間期延長的作用，這表示 ruxolitinib 對心臟的再極化作用並無任何影響。

藥物動力學

吸收

Ruxolitinib 在生物藥劑學分類系統中屬於第 1 類藥物，亦即具有高通透性、高溶解性及快速分解的特性。在臨床研究中，ruxolitinib 在口服投予後很快就會被吸收進入體內，並會於投藥後 1 小時左右達到血漿中濃度 (C_{max})。根據一項人體質量平衡研究，ruxolitinib 的口服吸收率為 95% 或更高。在單劑 5-200 毫克的劑量範圍內，ruxolitinib 的平均 C_{max} 及總曝藥量 (AUC) 會隨劑量成比例升高。與高脂食物併服時，ruxolitinib 的藥物動力學並未出現與臨床相關性的變化。平均 AUC 則無變化 (升/高 4%)。

分布
穩定狀態下的平均表觀分布體積、骨髓纖維化病人為 74 升，個體間差異為 29.4%，真性紅血球增生症病人為 75 升，個體間差異為 22.6%。體外研究顯示，在臨床相關濃度下，ruxolitinib 的血漿蛋白結合率約為 97%，大部份都是與白蛋白結合。一項以大鼠所進行的全身自動放射顯影研究顯示，ruxolitinib 並不會穿透血腦屏障。

生物轉化 / 代謝
體外研究顯示，CYP3A4 是負責 ruxolitinib 代謝的主要酵素 (>50%)，少部分藉由 CYP2C9 代謝。在人體內，原形化合物是主要的存在成分，約相當於循環中之藥物相關物質的 60%。在健康受試者的血漿中可檢出兩種主要的

在 50,000 至 ≤ 75,000/mm³ 之間的病人則為 5 毫克每日兩次。COMFORT-I 是一項針對 309 位對現有療法具拮抗性或不適合接受現有療法之病人所進行的雙盲、隨機、安慰劑對照性研究。病人分別接受 Jakavi 或外觀相同之安慰劑的治療。主要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上之效果的受試者比例。

次要療效指標包括脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上之效果的持續時間、第 24 週時之總症狀評分（評估依據為修正骨髓纖維化症狀評估表 (MPSAF) 2.0 修正版日誌）和基礎值降低超過 50% 以上的病人比例、第 24 週時之總症狀評分（評估依據為 MPSAF 2.0 修正版日誌）和基礎值相比較的變化、以及整體存活時間。

COMFORT-II 是一項針對 219 位病人所進行的開放性隨機分組研究。病人依 2：1 的比例隨機分組後分別接受

Jakavi 與最佳現有療法 (BAT) 的治療。最佳現有療法乃是由研究人員依據個別病人的狀況為他們所選擇的療法。在最佳現有療法組中，有 47% 的病人接受 hydroxyurea 的治療，16% 的病人接受 glucocorticoids 的治療。主要的療效終點指標為第 48 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上之效果的病人比例。COMFORT-II 研究的次要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上之效果的病人比例。產生療效反應之病人中的較基礎值減少超過 35% 以上之效果的持續時間也是一個次要療效指標。

在 COMFORT-I 研究中，兩治療組病人基礎人口統計學概況與疾病特性都大致相當。中位年齡為 68 歲，有 61% 的病人為 65 歲以上，54% 為男性。50% 的病人患有原發性骨髓纖維化，31% 患有紅血球增多症後骨髓纖維化，18% 患有原發性血小板增多症後骨髓纖維化。21% 的病人在進入研究前 8 週內曾輸注紅血球。中位血小板計數為 251,000/mm³。76% 之病人的 JAK 蛋白基因編碼出現 V617F 取代的突變。病人屬診所及的脾臟中位長度為 16 公分。在開始治療之前，Jakavi 組有 37.4% 的病人第 1 級貧血，31.6% 第 2 級貧血，並有 4.5% 第 3 級貧血。安慰劑組則有 35.8% 第 1 級貧血，35.1% 第 2 級貧血，4.6% 第 3 級貧血、0.7% 第 4 級貧血。12.9 的 Jakavi 組病人及 13.2% 的安慰劑組病人有第 1 級的血小板低下。

在 COMFORT-II 研究中，兩治療組病人基礎病人統計資料與疾病特性都大致相當。中位年齡為 66 歲，有 52% 的病人為 65 歲以上，67% 為男性，53% 的受試者患有原發性骨髓纖維化，31% 患有真性紅血球增多症後骨髓纖維化，16% 患有原發性血小板增多症後骨髓纖維化。在開始治療之前，有 19% 的病人被認定對輸血具有依賴性。病人屬診所及的脾臟中位長度為 15 公分。

在開始治療之前，Jakavi 組有 34.2% 的病人第 1 級貧血，28.8% 第 2 級貧血，7.5% 第 3 級貧血，最佳現有療法組則有 38.6% 第 1 級貧血，28.6% 第 2 級貧血，14.3% 併有第 3 級貧血，1.4% 有第 4 級貧血。8.2% 的 Jakavi 組病人及 10.1% 的最佳現有療法組病人有第 1 級的血小板低下。COMFORT-I 與 COMFORT-II 研究的主要療效指標分析如下表 2 所示。在這兩項研究中，Jakavi 組達到脾臟體積較基礎值降低超過 35% 以上之效果的病人比例都明顯高於 COMFORT-I 研究的安慰劑組及 COMFORT-II 研究的最佳現有療法組。

表 2 COMFORT-I 研究（第 24 週時）與 COMFORT-II 研究（第 48 週時）的脾臟體積較基礎值

減小超過 35% 以上的病人比例 (ITT)	COMFORT-I	COMFORT-II
時間點	Jakavi (N=155)	安慰劑 (N=153)
脾臟體積減少超過 35% 以上的受試者人數 (%)	65 (41.9)	1 (0.7)
95% 信賴區間	34.1；50.1	0；3.6
P 值	< 0.0001	< 0.0001

時間點	COMFORT-I	Jakavi (N=144)	最佳現有療法 (N=72)
脾臟體積減少超過 35% 以上的受試者人數 (%)	65 (41.9)	41 (28.5)	0
95% 信賴區間	34.1；50.1	0；3.6	0.0；5.0
P 值	< 0.0001	< 0.0001	

在 COMFORT-I 研究中，第 24 週時，Jakavi 組有 41.9% 的病人達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的效果，安慰劑組則有 0.7% 達到此效果。在 Jakavi 組中有類似比例的病人達到屬診所及之脾臟長度減少超過 50% 以上的效

果。

在 COMFORT-II 研究中，第 48 週時，Jakavi 組有 28.5% 的病人達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的效果，最佳現有療法組則無人 (0%) 達到此效果。次要療效指標為第 24 週時達到脾臟體積 (MRI 或 CT 的檢測結果) 較基礎值減少超過 35% 以上之效果的病人比例。Jakavi 組有 46 位病人 (31.9%) 達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以

上的效果，比例明顯高於最佳現有療法組的無人 (0%) 達到此效果 (p 值 <0.0001)。不論是否出現 JAK2V617F 突變，或疾病的亞型為何（原發性骨髓纖維變性、真性紅血球增多症後骨髓纖維變性、原發性血小板增多症後骨髓纖維變性），Jakavi 組達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上效果的病人比例都明顯較高。

圖 1 為 COMFORT-I 研究的第 24 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖。Jakavi 組有 139 位病人在開始治療前與第 24 週都曾被接受脾臟體積評估。在這些病人中，除了兩位病人之外，其他病人的第 24 週脾臟體積都有減小的現象，且中位減小幅度為 33%。安慰劑組有 106 位病人在開始治療前與第 24 週都曾被接受脾臟體積評估，這些病人的脾臟體積中位變化幅度為增大 8.5%。

圖 1 COMFORT-I 研究的第 24 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖（觀察到的病例）

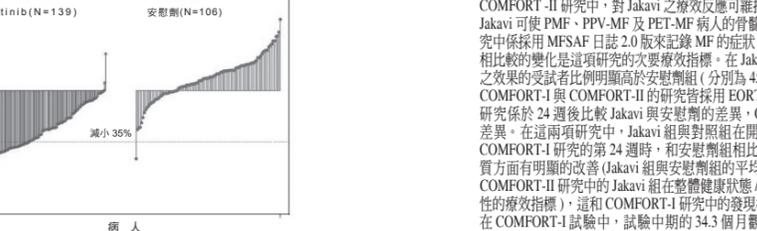


圖 2 為 COMFORT-II 研究的第 48 週脾臟體積和基礎值相比較之變化百分比的瀑布圖。Jakavi 組有 98 位病人在開始治療前與第 48 週都曾被接受脾臟體積評估。在這些病人中，第 48 週的脾臟體積中位減小幅度為 28%。最佳現有療法組有 34 位病人在開始治療前與第 48 週都曾被接受脾臟體積評估，這些病人的脾臟體積中位增大幅度為 8.5%。

表 2 COMFORT-I 研究（第 24 週時）與 COMFORT-II 研究（第 48 週時）的脾臟體積較基礎值

減小超過 35% 以上的病人比例 (ITT)	COMFORT-I	Jakavi (N=144)	最佳現有療法 (N=72)
時間點	Jakavi (N=155)	安慰劑 (N=153)	Jakavi (N=144)
脾臟體積減少超過 35% 以上的受試者人數 (%)	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)
95% 信賴區間	34.1；50.1	0；3.6	21.3；36.6
P 值	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

在 COMFORT-I 研究中，第 24 週時，Jakavi 組有 41.9% 的病人達到脾臟體積較基礎值減少超過 35% 以上的效果，安慰劑組則有 0.7% 達到此效果。在 Jakavi 組中有類似比例的病人達到屬診所及之脾臟長度減少超過 50% 以上的效

在 COMFORT-I 與 COMFORT-II 研究中，從脾臟體積首度減小超過 35% 以上到較最低值增大 25% 且療效反應消失所經過之時間的可能性如以下的表 3 所示。

表 3 從脾臟體積首度減小超過 35% 以上到較最低值增大 25% 且療效反應消失所經過之時間

統計分析	Jakavi (COMFORT-I)	Jakavi (COMFORT-II)
經過時間 >12 週的可能性 (95% CI)	0.98 (0.89, 1.00)	0.92 (0.82, 0.97)
經過時間 >24 週的可能性 (95% CI)	0.89 (0.75, 0.95)	0.87 (0.76, 0.93)
經過時間 >36 週的可能性 (95% CI)	0.71 (0.41, 0.88)	0.77 (0.63, 0.87)
經過時間 >48 週的可能性 (95% CI)	不適用	0.52 (0.18, 0.78)

於 COMFORT-I (80 位) 與 COMFORT-II (69 位) 的研究之任何時間點達到體積減少超過 35% 以上效果的病人中，病人對 Jakavi 之療效反應可維持至少 24 週的可能性分別為 89% (COMFORT-I) 與 87% (COMFORT-II)，此外，在 COMFORT-I 研究中，對 Jakavi 之療效反應可維持至少 48 週的可能性為 52%。

Jakavi 可使 PMF、PPV-MF 及 PET-MF 病人的骨髓纖維化相關症狀及生活品質 (QOL) 獲得改善。在 COMFORT-I 研究中係採用 MPSAF 日誌 2.0 版本記錄 MF 的症狀，並且讓病人使用電子日誌來填寫。第 24 週時的總評分和基礎值相比較的變化是這項研究的主要療效指標。在 Jakavi 組中，第 24 週時達到總症狀評分較基礎值改善超過 50% 以上之效果的受試者比例明顯高於安慰劑組（分別為 45.9% 與 5.3%，利用卡方檢定法分析而得的 p 值 <0.0001）。COMFORT-I 與 COMFORT-II 的研究皆採用 EORTC QLQ-C30 問卷來評估整體生活品質的改善情形。COMFORT-I 研究係於 24 週後比較 Jakavi 與安慰劑的差異，COMFORT-II 研究則是於 48 週後比較 Jakavi 與最佳現有療法的差異。在這兩項研究中，Jakavi 組與對照組在開始治療前的 EORTC QLQ-C30 個別子量表評分都大致相當。在 COMFORT-I 研究的第 24 週時，和安慰劑組相比較，Jakavi 組在 EORTC QLQ-C30 問卷中的整體健康狀況 / 生活品質方面的改善 (Jakavi 組與安慰劑組的平均變化分別為 +12.3 與 -3.4，p<0.0001)。在第 24 週與第 48 週時，COMFORT-II 研究中的 Jakavi 組在整體健康狀況 / 生活品質方面的改善程度有較佳療法組來得大的傾向（探索性的療效指標）。這和 COMFORT-I 研究中的發現相符合。

在 COMFORT-I 試驗中，試驗中期的 34.3 個月觀察到，隨機分配到 ruxolitinib 治療組的病人的死亡率為 27.1% (155 位病人中有 42 位)，隨機分配到安慰劑組的病人死亡率為 35.1% (154 位病人中有 54 位)。與安慰劑相比，ruxolitinib 治療組病人的死亡風險減少了 31.3% (HR 0.687；95%CI 0.459-1.029；p = 0.0668)。最終分析顯示，在經過平均 61.7 個月追蹤後，ruxolitinib 治療組病人的死亡風險減少了 30.7% (HR 0.69；95% CI 0.50-0.96；p = 0.025)。在 COMFORT-II 試驗中，試驗中期的 34.7 個月觀察到，隨機分配到 ruxolitinib 治療組的病人的死亡率為 19.9% (146 位病人中有 29 位)，隨機分配到最佳現有療法 (best available therapy; BAT) 組的病人死亡率為 30.1% (73 位病人中有 22 位)，與最佳現有療法組相比，ruxolitinib 治療組病人的死亡風險減少了 52% (HR 0.48；95%CI 0.28-0.85；p = 0.009)。最終分析顯示，在經過平均 55.9 個月追蹤後，ruxolitinib 治療組病人的死亡風險減少了 33% (HR 0.67；95% CI 0.44-1.02；p = 0.062)。

真性紅血球增生症

針對 222 位接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症病人，執行一項隨機、開放、具對照組的第 3 期臨床試驗 (RESPONSE)。有 110 例病人被隨機分配到 ruxolitinib 組，和 112 例病人分配在最佳現有療法組 (BAT)。Jakavi 的起始劑量為 10 毫克每日兩次。之後基於個別病人的耐受性和療效來調整劑量。最大劑量為 25 毫克每日兩次。最佳現有療法之用量，由試驗主持人基於個別病人的狀況作選擇，包括 hydroxyurea (59.5%）、interferon/pegylated interferon (11.7%)、anagrelide (7.2%)、pipobroman (1.8)、和觀察 (15.3%)。

在兩個治療組之間比較基礎線人口結構和疾病特徵。年齡中位數為 60 歲（範圍是 33 至 90 歲）。Ruxolitinib 組的病人被診斷出 PV 病史的中位數為 8.2 年，並且曾經接受 hydroxyurea 治療的期間中位數大約為 3 年。大多數病人 (> 80%) 在試驗開始前的 24 週內接受了至少兩次放血 (phlebotomies) 治療。

主要療效指標是達到不符合放血資格 (HCT 對照組) 和從基期到第 32 週的脾臟體積減少 ≥ 35% 的病人比例。放血資格的定義為確認的血球容積 HCT 值 > 45%，並且比基期的 HCT 高於至少 3 個百分比，或無論哪一個較低，確認

的 HCT 值 > 48%。關鍵的療效指標包括，達到主要療效指標的比例，第 48 週時疾病無惡化的病人比例，以及第 32

週達到血液學症狀完全緩解比例。

試驗結果達到了主要目標。Jakavi 組的病人有較高的比例達到主要療效指標和個別主要療效指標項目。Jakavi 組的病人 (23%)，與最佳現有療法組的病人 (0.9%) 相比，有較多的病人顯著達到主要反應 (p < 0.0001)。Jakavi 組有 60% 的病人達到符合主要療效指標的血球容積值。最佳現有療法組的病人比例為 18.8%。Jakavi 組有 40% 的病人，脾臟體積減少 ≥ 35%，相較於最佳現有療法組的病人比例為 0.9% (圖 3)。

在一項對狗進行的遙測研究中也曾發現血壓降低伴隨心跳速率升高的不良反應。在一項對大鼠進行的呼吸試驗中也曾發現每分鐘通氣量降低的不良反應。在狗及大鼠的試驗中，無不良反應的安全範圍（未結合成分的 C_{max}）分別要比人類最高建議劑量 25 毫克每日兩次高出 15.7 倍與 10.4 倍。Ruxolitinib 並未發現任何影響神經生理作用。

Ruxolitinib 並不具致畸性，但會伴隨出現著床後流產率升高及胎兒體重減輕的現象。在生育力方面並未發現任何影響。在一項出生前後發育試驗中，在生育力指標及母體與胚胎胎兒的存活、生長與發育參數方面，並未發現任何不良影響。Ruxolitinib 並不具致突變性或染色體斷裂性。Ruxolitinib 在 Tg.rasH2 基因轉殖小鼠模型及為期 2 年的大鼠試驗中皆未出現致癌性。

不相容性

不適用。

儲存

有兩種包裝 PVC/PCTFE BLISTER 盒裝及 HDPE 塑膠瓶裝，應儲存在 30°C 以下。

請見外盒。

超過盒外標示「EXP」的有效期限，請勿使用 JAKAVI。

JAKAVI 應置於兒童拿不到的地方。

使用指示

無特殊規定。

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠 址：Schaffhauserstrasse CH