

施覓福膜衣錠50毫克

Smyraf film-coated Tablets 50mg

衛部藥輸字 第 027856 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-01-03

1 性狀

Peficitinib hydrobromide為白色至黃白色晶體或粉末，略溶於水，微溶於乙醇(99.5)

1.1 有效成分及含量

活性成分：Peficitinib hydrobromide

施覓福® 膜衣錠50 毫克每錠含Peficitinib hydrobromide 62.4 mg (相當於 Peficitinib 50 mg)

施覓福® 膜衣錠100 毫克每錠含Peficitinib hydrobromide 124.8 mg (相當於Peficitinib 100 mg)

1.2 賦形劑

施覓福® 膜衣錠50 毫克：

D-mannitol, Hydroxypropylcellulose, Microcrystalline cellulose, Low substituted hydroxypropylcellulose, Sodium stearyl fumarate, Light anhydrous silicic acid, Hypromellose, Macrogol, Titanium oxide, Talc, Yellow ferric oxide

施覓福® 膜衣錠100 毫克

D-mannitol, Hydroxypropylcellulose, Microcrystalline cellulose, Low substituted hydroxypropylcellulose, Sodium stearyl fumarate, Light anhydrous silicic acid, Hypromellose, Macrogol, Titanium oxide, Talc, Red ferric oxide

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

	顏色	外觀，尺寸，重量		
施覓福® 膜衣錠 50 毫克	黃色	正面	背面	邊緣
				
		直徑	厚度	重量
		約 7.6 mm	約 3.5 mm	約 0.17 g
施覓福® 膜衣錠 100 毫克	淡紅色	正面	背面	邊緣
				
		直徑	厚度	重量
		約 9.1 mm	約 4.8 mm	約 0.34 g

2 適應症

合併 methotrexate 或其他傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs)，適用於治療患有中度至重度活動性類風濕性關節炎，且對至少一種傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (DMARDs) 無法產生適當治療反應或無法耐受之成人病人。

Smyraf 與 methotrexate 併用，經 X 光檢查顯示可減緩疾病造成的關節結構性受損。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人一般劑量是 peficitinib 150 mg 每天一次，飯後口服。根據病人的情況，劑量可以是 100 mg 每天一次。

3.3 特殊族群用法用量

本藥應慎用於有中度肝功能不全的病人，血中濃度可能升高，並且副作用可能增強。開始治療前應充分了解藥物的療效與安全性，並仔細考慮治療的必要性，而後以 50 mg 每天一次的劑量開始用本藥治療。如果病人無法獲得足夠的治療反應，應考慮是否繼續使用本藥治療。（見“[注意事項] 之 1. 慎重給藥”和“11. 藥物動力學特性”）

Peficitinib 沒有使用於重度肝功能不全的病人的研究，因此不建議使用於重度肝功能不全的病人。

有輕度、中度或重度腎功能不全的病人無須調整劑量。（見“11. 藥物動力學特性”）

4 禁忌

- (1) 對 peficitinib 或本藥的任何成分過敏的病人。
- (2) 懷孕或可能懷孕的婦女。[動物研究報告了致畸性（見“6. 特殊族群注意事項”）]

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

[警語]

(1) 投與本藥曾有因肺炎、敗血症、病毒感染等引起的嚴重感染的新發作或惡化等的報告。也有發生惡性腫瘤的報告，然而尚未釐清與本藥的關係。其他同類 JAK 抑制劑有潛在靜脈血栓栓塞症風險。因此，在開始治療之前應向接受本藥的病人提供關於這些資訊的充分說明，包括本藥不能完全治癒疾病的事實。在確認病人已理解說明，並且只有在預期的治療效益超過治療可能伴隨的風險之後，方可使用本藥。

本藥可能引起嚴重的不良反應，甚至可能致命，因此必須在有合格的醫師可以提供適當緊急醫療的醫療機構中使用。

(2) 感染

1) 嚴重感染

接受本藥治療的病人曾有發生嚴重感染的報告，包括敗血症、肺炎、黴菌感染和其他伺機性感染，因此應該注意感染的發生，例如密切監測病人。(見“[注意事項] 之2. 重要的注意事項”和“8.1 臨床重要副作用/不良反應”)

2) 結核病

治療中可能發生結核病，包括散播性肺結核（粟粒性肺結核）和肺外結核（脊柱、腦膜、肋膜、淋巴結等），因此使用本藥治療期間應注意結核病的發展。感染結核病的病人在接受 Smyraf 治療期間其感染症狀可能會顯現或惡化，因此，在開始使用本藥之前，除了適當的問診和胸部X光外，還應視需要用γ干擾素釋放試驗或結核菌素皮膚試驗，和胸部CT檢查等，對病人先前的結核病證據進行評估。對於有結核病史和疑似感染肺結核的病人，原則上，在開始使用本藥前，應與具有感染管理（包括肺結核）專業知識的醫師合作，進行適當的抗結核治療。經結核菌素皮膚等試驗結果為陰性的病人，投予本藥後可能會罹患活動性結核病，因此應注意結核病症狀的發展。(參見“[注意事項] 之1. 慎重給藥 及 之2. 重要的注意事項”和“8.1 臨床重要副作用/不良反應”)

(3) 對於類風濕性關節炎的病人，在開始使用本藥之前，應充分考慮使用至少一種抗風濕藥等。本藥應由對本藥有充足知識和類風濕性關節炎治療經驗的醫師開立處方。

[注意事項]

本藥應用於先前已經適當用過至少一種傳統型疾病緩解型抗風濕藥 (DMARDs)，包括 methotrexate 治療，但顯然仍有疾病相關症狀的病人。

由於免疫抑制作用增加可能導致感染風險增加，因此本藥不可與生物製劑併用，如TNF阻斷劑、IL-6抑制劑、選擇性T細胞協同刺激調節劑、或強效免疫抑制劑（局部用產品除外）如其他 Janus 激酶 (JAK) 抑制劑、azathioprine、tacrolimus和cyclosporine。沒有併用本藥與這些生物製劑或免疫抑制劑的經驗。

1. 慎重給藥 (Smyraf應慎用於下列病人)

(1) 確定或懷疑感染的病人[需要給予適當的措施和密切監測，因為本藥可能會減少免疫反應，從而影響正常的免疫反應。(見“[注意事項] 之2. 重要的注意事項”)]

(2) 先前感染結核病的病人(特別是有結核病史的病人和胸部X光證明結核病痊癒的病人)[應特別注意結核病症狀的發展，例如定期作胸部X光和其他檢查，因為本藥可能會活化結核病。(見“[注意事項] 之2. 重要的注意事項”)]

Peficitinib不可使用於活性結核病的病人。

(3) 免疫功能低下的病人[可能會增加感染的風險。]

(4) 老年病人(見“6.5老年人使用”)

(5) 腸憩室病人[可能發生胃腸穿孔。(見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”)]

(6) 嗜中性白血球計數減少、淋巴球計數減少或血紅素降低的病人[嗜中性白血球計數減少、淋巴球計數減少或血紅素降低可能加劇。(見“[注意事項] 之2. 重要的注意事項”)]

(7) 輕度和中度肝功能不全的病人[不良反應可能會增強。(見“3.3特殊族群用法用量”，“11. 藥物動

力學特性”和“12. 臨床試驗資料”)]

(8) 有間質性肺炎病史的病人[間質性肺炎可能復發。(見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”)]

(9) 患有先天性短QT症候群的病人[可能發生QT間期縮短。(見“[注意事項] 之2. 重要的注意事項”和“11. 藥物動力學特性”)]

(10) 應謹慎用於有血栓栓塞症風險因子的病人。

2. 重要的注意事項

(1) 應密切監測接受本藥的病人的新感染或感染惡化。使用本藥治療期間若出現嚴重感染，應立即採取適當的措施，並且停用本藥直到感染得到控制。應指導病人若出現發熱和倦怠不適等症狀要立即就醫。因為本藥抑制參與免疫反應的JAK家族(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2)，所以可能會影響宿主對感染的免疫力。

(2) 開始使用本藥之前，除了適當的問診和胸部X光外，還應視需要用 γ 干擾素釋放試驗或結核菌素試驗，和胸部CT檢查等，對病人先前的結核病證據進行評估。

如果病人有結核病史或疑似感染結核病，應諮詢具有結核病診斷和治療經驗的醫師。對於符合以下任何一項的病人，原則上應在開始使用本藥前給予適當的抗結核治療。

1) 在胸部X光片上有陰影，其符合或示意有舊結核病的病人

2) 以前接受過結核病治療的病人(包括肺外結核)

3) 按照 γ 干擾素釋放試驗、結核菌素試驗或其他試驗，強烈懷疑以前曾罹患結核病的病人

4) 有與結核病病人密切接觸史的病人

使用本藥治療期間還應注意結核病的發展，例如，定期進行適當的檢查(包括胸部X光檢查)。應指導病人，若出現疑似肺結核的症狀(持續性咳嗽，發熱等)則須立即就醫。不可將本藥給予確認為活動性結核病的病人。

(3) Smyraf 臨床試驗中排除 HBs 抗原或 HBV-DNA 定量陽性、或 HCV 抗體陽性的病人，對於 HBs 抗原及 HBV-DNA 定量陰性、而 HBc 或 HBs 抗體陽性的病人則允許納入臨床試驗。開始使用本藥之前，應依臨床準則進行病毒性肝炎篩檢。對於HBV帶原者或是過去有HBV感染史的病人，接受本藥治療期間應密切監測其HBV感染再活化的徵候和症狀，例如監測肝功能試驗值、肝炎病毒標誌以及 HBV-DNA；如果偵測到 HBV-DNA，建議諮詢肝臟專科醫師，判定是否有必要中斷治療。HBV帶原者或有B型肝炎病史(HBs抗原陰性、HBc或HBs抗體陽性)的病人使用抗風濕生物製劑或JAK抑制劑治療時，曾有HBV重新活化之報告。

(4) 曾有包括疱疹病毒在內的病毒再活化的報告(帶狀疱疹等)。由於曾經觀察到嚴重的帶狀疱疹和散布性帶狀疱疹(herpes zoster disseminated)，故應注意可能是疱疹病毒再活化的症狀和徵候等。應指導病人，若出現這些症狀和徵候則須就醫。應立即停用本藥並且採取適當措施。除了疱疹病毒之外，還應注意其他病毒的重新活化。(見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”和“5.5 其他注意事項”)

(5) 雖然與本藥的關係尚未確立，應注意惡性腫瘤的發展。曾有罹患惡性腫瘤如惡性淋巴瘤，實體腫瘤的報告。(見“12. 臨床試驗資料”)

在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高惡性腫瘤發生率(不包括非黑色素瘤皮膚癌, NMSC)；相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高淋巴瘤發生率。在過去或現在具有吸煙習慣者中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高肺癌發生率。在該項研究中，過去或現在具有吸煙習慣病人可能會增加該風險發生率。開立本藥品予已知患有惡性腫瘤(不包括已成功治療的NMSC)病人，或是用藥期間發生惡性腫瘤的病人，以及過去或現在具有吸煙習慣病人時，應審慎評估其臨床效益與風險。

(6) 開始使用本藥治療後，應定期確認嗜中性白血球計數。如果嗜中性白血球計數低於

500/mm³，不可開始使用本藥。對於嗜中性白血球計數偏低的病人(<1000/mm³)，建議不要使用本藥開始治療。開始使用本藥治療後，對於嗜中性白血球計數常介於500/mm³至1000/mm³的病人，應停止治療直到嗜中性白血球計數超過1000/mm³。本藥可能導致嗜中性白血球減少。(見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”和“5.5 其他注意事項”)

(7) 開始使用本藥治療後，應定期確認淋巴球計數。如果淋巴球計數小於500/mm³，不可開始使用本藥。開始使用本藥治療後，如果淋巴球計數小於500/mm³，應停止治療直到淋巴球計數超過500/mm³。本藥可能導致淋巴球減少。(見“8.1 臨床重要副作用/重大不良反應”和“5.5 其他注意事項”)

(8) 開始使用本藥治療後，應定期確認血紅素水平。如果血紅素水平低於8 g/dL，不可開始使用本藥。開始使用本藥治療後，如果血紅素水平低於8 g/dL，應停止治療直到血紅素水平回升至正常水平。本藥可能導致血紅素降低。(見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”和“5.5 其他注意事項”)

(9) 應密切監測病人，注意轉氨酶水平的增加等。如果發現任何異常結果，應採取適當措施。可能發生肝功能異常。當本藥與可能導致肝功能異常的藥物併用時，應特別小心。與單獨使用本藥相比，本藥與methotrexate併用伴隨了肝功能異常的發生率增加。(見“8.1 臨床重要副作用/不良反應”)

(10) 對於先天性短QT症候群病人，只有在預期的治療效果超過潛在風險時才可使用本藥。使用本藥治療後可能會發生QT間期縮短。

(11) 使用本藥治療期間或治療即將開始前，不應接種活性疫苗，因為不能排除潛在的感染風險。活性疫苗接種與開始 Smyraf 治療之間的時間應符合現行關於免疫抑制劑的疫苗接種準則。

(12) 在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高血栓發生率，包括肺栓塞(PE)及靜脈栓塞。當病人出現血栓症狀時，例如深部靜脈栓塞(DVT)、肺栓塞或動脈血栓之相關徵兆或症狀，應立即進行評估和治療，並讓出現血栓症狀的病人停用本藥。對可能增加其血栓風險的病人不建議使用本藥品。

(13) 在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高全因死亡發生率(rate of all-cause mortality)，包括心血管猝死(sudden cardiovascular death)。因此開立本藥品予病人前，應審慎評估其臨床效益與風險。

(14) 在另一JAK抑制劑藥品之大型、隨機針對50歲(含)以上，且具有至少1項心血管(CV)風險因子之上市後安全性研究中，觀察到相較於TNF blockers，JAK抑制劑可能具有更高主要心血管事件發生率，主要心血管不良事件定義包括心血管死亡(cardiovascular death)、非致死性心肌梗塞(non-fatal myocardial infarction)及非致死性中風(non-fatal stroke)。在該項研究中，過去或現在具有吸煙習慣病人可能會增加該風險發生率。因此開立本藥品予已知具有心血管病史病人，或過去或現在具有抽菸習慣病人時，應審慎評估其臨床效益及風險，並應告知病人發生心血管事件時知病癥即採取對應的措施。對於曾有心肌梗塞或中風史知病人不建議使用本藥品。

5.4 實驗室檢測

開始使用本藥治療後，應定期確認脂質檢驗值。如果臨床上認為有必要，應考慮適當措施，例如給予血脂異常藥物等。可能發生脂質檢驗值異常，例如總膽固醇、LDL膽固醇、HDL膽固醇和三酸甘油酯增加。

5.5 其他注意事項

其他注意事項

(1) 本藥具有JAK抑制作用，因此可能會影響免疫和造血系統。在非臨床研究中，觀察到淋巴球和紅血球計數減少，以及歸咎於免疫抑制的繼發效應(伺機性感染)。此外，還觀察到對胃腸道的影響(糜爛、潰瘍等)。

(2) 在大鼠的致癌性研究中觀察到良性胸腺瘤的發生率增加(24個月的治療)¹⁾。

其他注意事項

調劑時的注意事項：交付PTP鋁箔包裝藥物時，應指導病人先從包裝取出藥物後再服用。[據報導，誤食PTP片，其尖角可能會刺破食道黏膜，造成嚴重的併發症，如縱隔腔炎。]

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦或可能懷孕的婦女不可使用本藥。[動物研究顯示，本藥對大鼠具有致畸性，並會造成兔子的胚胎-胎兒死亡。將試驗動物的血漿濃度與人用藥後的血漿濃度進行比較，本藥對大鼠和兔子胚胎-胎兒發育的安全係數(safety margin)分別為1.2和0.9。此外，也有本藥對大鼠胎兒生長以及後代存活指數，體重和骨骼畸形出現影響的報告。對雌性大鼠的生育力和早期胚胎發育的安全係數是3.6。對產前和產後發育的安全係數則是0.7²⁾。]

6.2 哺乳

授乳期的母親在治療期間應停止餵母乳。[本藥會分泌在母乳中，影響大鼠後代的生長³⁾⁴⁾。]

6.3 有生育能力的女性與男性

應指導有生育能力的婦女，在接受本藥治療期間和治療結束後至少一個月經週期內要使用適當的避孕措施。

6.4 小兒

本藥在低出生體重兒、新生兒、哺乳嬰兒、嬰兒和兒童等中的安全性尚未確定。(沒有臨床經驗。)

6.5 老年人

因為老年病人的生理功能通常會減退，所以本藥應在仔細觀察病人的狀況下謹慎使用，並且應該考慮調整劑量。[曾觀察到嚴重感染的發生率增加。]

6.6 肝功能不全

本藥應慎用於有中度肝功能不全的病人，血中濃度可能升高，並且副作用可能增強。

Peficitinib不可使用於重度肝功能不全的病人。

7 交互作用

(1) 併用藥物對peficitinib藥動學的影響

1) 體外研究

Peficitinib是P-糖蛋白(P-gp)的受質⁵⁾

2) 臨床藥物交互作用試驗

併用藥物對Peficitinib藥動學的影響⁶⁾⁷⁾ (非日本數據)

併用藥物	併用藥物劑量	Peficitinib劑量	幾何平均比(90%信賴區間) 併用/單一藥物	
			C _{max}	AUC

Verapamil (P-gp抑制作用)	80 mg 每天三次	150 mg 單劑量	1.3919 (1.2634, 1.5334)	1.2685 (1.2185, 1.3206)
Methotrexate	15至25 mg 每週一次	100 mg 每天兩次 ^註)	0.9195 (0.7821, 1.0809)	0.9815 (0.9104, 1.0582)

(2) Peficitinib對併用藥物藥動學的影響

1) 體外研究

Peficitinib抑制CYP3A和CYP2C8⁸⁾

Peficitinib也抑制BCRP (排出轉運蛋白) · OATP1B1和OCT1 (吸收轉運蛋白) ⁹⁾⁻¹¹⁾。

2) 臨床藥物交互作用試驗

Peficitinib對併用藥物藥動學的影響⁷⁾¹²⁾⁻¹⁶⁾

併用藥物	併用藥物劑量	Peficitinib劑量	幾何平均比(90% 信賴區間) 併用/單一藥物	
			C _{max}	AUC
Midazolam ^{a)} (CYP3A受質)	3 mg 單劑量	100 mg 每天兩次 ^註)	1.1332 (1.0595, 1.2121)	1.3698 (1.2837, 1.4616)
Rosuvastatin ^{a)} (OATP1B1受質)	10 mg 單劑量	150 mg 每天一次	1.1484 (1.00741, 1.30922)	1.1826 (1.00386, 1.39313)
Metformin (OCT1 · MAT E1受質)	750 mg單劑量	150 mg 每天一次	0.830 (0.786, 0.876)	0.826 (0.784, 0.870)
Methotrexate ^{a)}	15至25 mg 每週一次	100 mg 每天兩次 ^註)	0.9226 (0.8301, 1.0254)	1.0251 (0.9287, 1.1315)
Mycophenolate mofetil a)b)	1000 mg單劑量	100 mg 每天兩次 ^註)	0.9457 (0.8003, 1.1175)	1.0248 (0.9619, 1.0917)
Tacrolimus ^{a)} (CYP3A受質)	5 mg 單劑量	100 mg 每天兩次 ^註)	1.5654 (1.4038, 1.7457)	1.6322 (1.5008, 1.7751)

a) : 非日本數據

b) : 評估mycophenolic acid (活性代謝物) 的藥動學

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在從一個2b期 · 兩個3期和一個延伸研究總共四個亞洲研究取得的數據之綜合安全性分析中，使

用本藥治療的1052名受試者中有810人 (77.0%) 發生不良反應。主要不良反應為鼻咽炎296人 (28.1%)，帶狀皰疹136人 (12.9%)，血中肌酸磷酸激酶增加98人 (9.3%) 等。

下列不良反應可能會出現。如果發現任何異常結果，應仔細觀察病人，並採取適當的措施，如停藥。

(1) 臨床重大不良反應

1) 感染：可能發生嚴重感染，例如帶狀皰疹 (12.9%)、肺炎 (包括肺囊蟲肺炎等) (4.7%) 和敗血症 (0.2%)。

2) 嗜中性白血球減少 (0.5%)、淋巴球減少 (5.9%) 和血紅素降低 (2.7%)：應於開始使用本藥治療前進行血液學檢查，並於治療期間定期進行追蹤。

3) 胃腸穿孔 (0.3%)：

如果發現任何異常結果，應停用本藥，並以腹部X光，CT等檢查對病人進行充分的追蹤，並採取其他適當措施。

4) 肝功能異常、黃疸：

可能發生肝功能異常及黃疸 (5.0%) 伴隨AST增加 (0.6%)，ALT增加 (0.8%)等。

5) 間質性肺炎 (0.3%)：

應留意發熱和呼吸道症狀如咳嗽和呼吸困難。如果發現任何異常結果，應立即進行如胸部X光檢查，胸部CT檢查和測量血液氣體分析等檢查，並應停用本藥。當考慮肺囊蟲肺炎的鑑別診斷(測量β-D葡聚醣等)，應採取其他適當的措施。應通過常規問診等仔細監測有間質性肺炎病史的病人。

6) 血栓栓塞相關事件 (0.2%):

可能發生血栓栓塞症，包括深部靜脈血栓 (DVT)、肺栓塞 (PE)，或動脈血栓。

Smyraf 四個亞洲臨床試驗中包含 1 例深層靜脈血栓事件及 1 例肺動脈血栓事件，無法確認這些事件與Smyraf之間的因果關係，根據這些事件計算出血栓相關事件的發生比例為0.2%，藥品暴露校正後每 100病人-年的發生率(95% CI) 為 0.1 (0.0, 0.3)。

(2) 其他不良反應

	≥5%	≥1% , <5%	<1%
感染和寄生蟲感染	咽炎、鼻咽炎、上呼吸道感染、支氣管炎、流行性感 冒、膀胱炎	扁桃體炎、鼻竇炎、胃腸炎、結膜炎、中耳炎、足癬、牙周炎、牙齦炎、口腔 皰疹、單純皰疹、尿路感染	
神經系統的異常		頭痛	
血管的異常		高血壓	
呼吸道、胸部和縱膈發生異常		上呼吸道發炎、咳嗽、口咽 痛、哮喘	
胃腸消化系統的異常		噁心、嘔吐、口腔炎、齦 齒、腹瀉、便秘、胃炎、	

	≥5%	≥1% · <5%	<1%
常		胃食道逆流、上腹痛、腹部不適	
皮膚和皮下組織產生異常		濕疹、皮疹	
肌肉骨骼和結締組織方面的異常		肌肉痙攣、背痛	
全身性的障礙和投藥部位狀況		發熱、全身乏力	
調查研究	血中肌酸磷酸激酶增加、脂質增加	白血球計數減少、肝功能試驗值增加、血中β-D-葡聚糖增加、血中膽固醇升高	AST增加、ALT增加、γ-GTP增加、Hepatitis B DNA 增加

9 過量

症狀：目前本藥沒有特定解毒劑；如果用藥過量，應密切監測病人的情況。

治療：如果出現不良反應，應給予適當的支持性和症狀治療。

10 藥理特性

[物理化學性質]

國際非專利藥品名稱：Peficitinib Hydrobromide

化學名：4-[[[(1R,2s,3S,5s,7s)-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide

結構式：



分子式：C₁₈H₂₂N₄O₂•HBr

分子量：407.30

10.1 作用機轉

JAK家族與參與免疫/發炎反應和造血作用的細胞激素或生長因子受體的細胞內區域相關，並且在其下游細胞內訊息傳遞中扮演重要角色。Peficitinib抑制JAK家族的成員，從而阻斷由發炎細胞激素誘發的訊息傳遞和增殖性細胞反應。

10.2 藥效藥理特性

1. JAK抑制活性

在體外激酶活性測定中，peficitinib可抑制JAK1、JAK2、JAK3和TYK2活性，其IC₅₀值分別為3.92, 5.01, 0.71和4.79 nmol/L⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾。

2. 對細胞激素訊息傳遞的影響

Peficitinib可抑制IL-2刺激之人體周邊單核球細胞製造IL-13、GM-CSF、IFN-γ和TNF-α，此作用係經由JAK1和JAK3傳導，其IC₅₀值分別為2.43、2.11、0.203和15.7 nmol/L⁽¹⁹⁾。在人類CD4⁺ T細胞和CD8⁺ T細胞中，Peficitinib可抑制IL-6的訊息傳遞，IC₅₀值分別為49.6、33.5 nmol/L；及抑制IFN-α的訊息傳遞，IC₅₀值分別為23.4、25.4 nmol/L⁽²⁰⁾。

3. 對細胞生長的影響

Peficitinib抑制IL-2刺激的人體周邊血液中T細胞增殖，此作用係經由JAK1和JAK3傳導，其IC₅₀值為18.2 nmol/L⁽²¹⁾。同時，peficitinib還可抑制紅血球生成素誘導的人類紅白血癌細胞系的增殖，此作用僅由JAK2傳導，其IC₅₀值為248 nmol/L⁽²²⁾。因此在較低濃度下，預期Peficitinib對JAK1和JAK3介導的訊息傳遞具有抑制作用，而不會抑制僅由JAK2介導的訊息傳遞。

4. 在關節炎模型的影響

Peficitinib可預防大鼠關節炎模型中的關節腫脹和骨破壞⁽²³⁾⁽²⁴⁾。

10.3 臨床前安全性資料

無相關研究

11 藥物動力學特性

1. 血中濃度

(1) 單劑量

對健康的日本成人在禁食狀態下投與peficitinib 20、60和200 mg的單次口服劑量後 (每組6名受試者)^(註)，血漿中的peficitinib濃度在給藥後1至2小時達到峰值，排除半衰期為3.7至7.5小時⁽²⁵⁾。

投與單劑量後Peficitinib的血漿藥動學參數⁽²⁵⁾

劑量	受試者數	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng•h/mL)
20 mg	6	76.87±24.19	1.4±0.8	3.7±0.7	259.50±42.91
60 mg	6	241.13±74.74	1.3±0.3	4.0±1.0	782.78±158.56

200 mg	6	648.73±55.48	1.8±0.4	7.5±4.9	2524.88±234.45
--------	---	--------------	---------	---------	----------------

平均值±標準差

(2) 多劑量

對健康的日本成人 (24名受試者)多次於飯後投與peficitinib 150 mg每天一次的口服劑量後，血漿中 peficitinib的濃度在多次給藥的第3天達到穩定狀態；穩定狀態 C_{max} 和 AUC_{24h} 分別為613.2 ng/mL和2643 ng·h/mL。在穩定狀態下對單劑量給藥後的蓄積比為1.2¹²⁾。

2. 吸收

對健康的日本成人(18名受試者)給予peficitinib 150 mg的單次口服劑量，與禁食狀態給藥相比，進食狀態給藥導致 C_{max} 增加56.4%， AUC_{last} 增加36.8%²⁶⁾。

3. 分佈

Peficitinib 與血漿蛋白的結合率為 72.83%至75.20%，與peficitinib結合的主要血漿蛋白質是白蛋白²⁷⁾(體外研究)。

4. 代謝

Peficitinib主要通過硫酸鹽結合代謝，部分通過甲基化代謝²⁸⁾。代謝評估結果表明，peficitinib的主要代謝酶是磺基轉移酶SULT2A1，甲基轉移酶NNMT也有助於peficitinib的代謝²⁹⁾(體外研究)。

5. 排泄

對健康的日本成人投與peficitinib 20、60和200 mg的單次口服劑量後 (每組6名受試者)^註)，peficitinib的尿排泄率為12.5%至16.8%²⁵⁾。

對健康成人投與以¹⁴C標記之peficitinib 100 mg的單次口服劑量後(每組6名受試者)^註)，分別在尿液和糞便中排出36.8%和56.6%的投與放射性³⁰⁾ (非日本數據)。

6. 腎功能不全病人

對輕度 (8名受試者)、中度 (8名受試者) 和重度 (7名受試者) 腎功能不全的病人和腎功能正常的受試者 (8名受試者) 投與peficitinib 150 mg 的單次口服劑量後，在輕度腎功能不全病人中， C_{max} 和 AUC_{inf} 分別比腎功能正常的受試者低10.4%和12.7%。在中度腎功能不全病人中， C_{max} 和 AUC_{inf} 分別比腎功能正常的受試者低21.7%和16.9%。在重度腎功能不全病人中，與腎功能正常的受試者相比， C_{max} 降低21.7%， AUC_{inf} 升高8.7%³¹⁾。

腎功能不全的程度對Peficitinib藥動學的影響³¹⁾

腎功能不全的程度	幾何平均比(90% 信賴區間) 腎功能不全病人/ 腎功能正常的受試者	
	C_{max}	AUC_{inf}
輕度腎功能不全病人 (60 mL/min/1.73m ² = <eGFR<90 mL/min/1.73m ²)	0.896 (0.595, 1.349)	0.873 (0.610, 1.250)
中度腎功能不全病人 (30 mL/min/1.73m ² = <eGFR<60 mL/min/1.73m ²)	0.783 (0.520, 1.179)	0.831 (0.581, 1.190)
重度腎功能不全病人 (15 mL/min/1.73m ² = <eGFR<30 mL/min/1.73m ²)	0.783 (0.513, 1.197)	1.087 (0.738, 1.602)

7. 肝功能不全病人

對輕度 (8名受試者)、中度 (8名受試者) 肝功能不全的病人和肝功能正常的受試者 (8名受試者) 投與 peficitinib 150 mg 的單次口服劑量後，在輕度肝功能不全病人中， C_{max} 和 AUC_{inf} 比肝功能正常的受試者高 3.9% 和 18.5%。在中度肝功能不全病人中， C_{max} 和 AUC_{inf} 分別比肝功能正常的受試者高 82.4% 和 92.3%³²⁾。

肝功能不全的程度對 Peficitinib 藥動學的影響³²⁾

肝功能不全的程度	幾何平均比(90% 信賴區間) 肝功能不全病人/ 肝功能正常的受試者	
	C_{max}	AUC_{inf}
輕度肝功能不全的病人 (Child-Pugh A級，5至6分)	1.039 (0.705, 1.531)	1.185 (0.857, 1.638)
中度肝功能不全病人 (Child-Pugh B級，7到9分)	1.824 (1.238, 2.686)	1.923 (1.391, 2.658)

8. 對QT間期的影響

在健康成人 (56名受試者) 的QT/QTc評估研究中，在進食狀態投與 peficitinib 150 mg 和 450 mg 的單劑量^{註)}，與安慰劑相比，不會延長QTcF間期，但會縮短QTcF間期最多12.0至14.7 msec³³⁾(非日本數據)。

註) 本藥的核准用法用量如下：“成人一般劑量是 peficitinib 150 mg 每天一次，飯後口服。根據病人的情況，劑量可以是100 mg 每天一次。”

12 臨床試驗資料

1. 多區域第3期研究 (多區域研究，作為單一藥物或與DMARDs併用，CL-RAJ3)

在日本、韓國和台灣以對包括methotrexate (MTX) 在內的傳統型疾病緩解型抗風濕藥物 (cDMARDs) 反應不足的類風濕性關節炎成人病人為對象進行了一項52週的隨機，雙盲，安慰劑對照平行組比較研究(目標受試者數目：500 [本藥組和安慰劑組每組100人，參照組200人])。本藥100 mg 或 150 mg、或安慰劑每天一次於早餐後口服，與cDMARDs併用或作為單一藥物治療。作為參照組，etanercept以開放標記的方式每週一次皮下注射給藥。給藥12週後的ACR20反應率 (主要療效指標)，在本藥100 mg組和150 mg組均比安慰劑組高，且觀察到統計學上顯著的差異³⁴⁾。

給藥12週後的ACR20、ACR50和ACR70反應率(FAS，LOCF)³⁴⁾

	100 mg組	150 mg組	安慰劑組	Etanercept 組 (參照組)
整個群體				
ACR20反應率	57.7 (60/104)	74.5 (76/102)	30.7 (31/101)	83.5 (167/200)
與安慰劑的差異 [95% CI] 勝算比(odds ratio)	27.0 [12.9, 41.1] 3.13	43.8 [30.5, 57.1] 6.59	-	52.8 [41.7, 63.9] -

[95% CI] ^{a)} P值 ^{a),b)}	[1.76, 5.58] < 0.001	[3.56, 12.20] < 0.001		
ACR50反應率	30.8 (32/104)	42.2 (43/102)	8.9 (9/101)	52.5 (105/200)
ACR70反應率	13.5 (14/104)	27.5 (28/102)	1.0 (1/101)	30.5 (61/200)

% (受試者數)

a): 邏輯回歸模型，以區域、先前使用生物製劑有/無治療反應、有/無併用cDMARD、以及治療組別作為解釋共變數。

b): 雙邊顯著性水平為5%。進行封閉檢定程序以評估多重性。

2. 在日本進行的第3期研究(與MTX併用，CL-RAJ4)

在日本以對MTX反應不足的類風濕性關節炎成人病人為對象進行了一項52 週的隨機，雙盲，安慰劑對照平行組比較研究(目標受試者數目：510 [每組170人)。本藥100 mg或150 mg、或安慰劑每天一次口服，於早餐後與MTX併用。設定給藥12週後的ACR20反應率和給藥28週後的手腳X光分數(van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS)相較於基線的變化為主要療效指標。給藥12週後的ACR20反應率在本藥100 mg組和150 mg組內均比安慰劑組高，觀察到統計學上顯著的差異。此外，給藥28週後的mTSS在本藥100 mg和150 mg組內均比安慰劑組小，觀察到統計學上的顯著差異35)。

給藥12週後的ACR20、ACR50和ACR70反應率(FAS，LOCF)³⁵⁾

	100 mg組	150 mg組	安慰劑組
ACR20反應率	58.6 (102/174)	64.4(112/174)	21.8(37/170)
與安慰劑的差異 [95% CI] ^{a)} P值 ^{b)}	36.9 [26.7, 47.0] <0.001	42.6 [32.6, 52.6] <0.001	-
ACR50反應率	29.9 (52/174)	46.0 (80/174)	7.6 (13/170)
ACR70反應率	12.1 (21/174)	23.6 (41/174)	2.4 (4/170)

% (受試者數)

a): 根據二項分布的常態逼近(連續性校正)。

b): 雙邊顯著性水平為5%。Fisher精確性檢定。進行封閉檢定程序以評估多重性。

給藥28週後mTSS相較於基線的變化(FAS，LEP)³⁵⁾

	100 mg 組 (164名受試者)	150 mg 組 (164名受試者)	安慰劑組 (153名受試者)
mTSS的變化	1.62±4.23	1.03±2.86	3.37±5.46
中位值 (第一四分位數，第三四分位數)	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 1.00)	1.17 (0.00, 5.50)
P值 ^{a)}	< 0.001	< 0.001	-

平均值±標準差

a): 雙邊顯著性水平為5%。對等級轉換的數據進行的共變數分析模型，其中以治療組作為因子，並以等級轉換的mTSS數據作為共變數。進行封閉檢定程序以評估多重性(如果100 mg組和150 mg組與安慰劑組之間第12週ACR20%反應率的成對比較都顯示統計學上顯著的差異，則使用封閉檢定程序進行第28週mTSS相較於基線的變化的成對比較)。

3. 延伸研究 (多區域研究，CL-RAJ2)

在完成第2b期研究或第3期研究且符合進行延伸研究標準的受試者中，在開放標記設計下評估本藥的長期安全性和有效性。參與第2b期研究的病人，早餐後以50 mg每天一次的劑量開始服用本藥；參與第3期研究的病人，早餐後以100 mg每天一次的劑量開始服用本藥。隨後，對於無足夠反應但未出現安全性問題的受試者，可將劑量增加至150 mg每天一次。接受本藥100 mg及更高劑量的病人，在出現不良事件的情況下，研究計畫主持人或協同主持人可自行決定將劑量減少至50 mg每天一次。研究期間的ACR20反應率在第24週為82.1%，第48週為85.7%，第72週為85.4%³⁶⁾。

(數據截止時間：2018年5月31日)

4. 臨床研究中嚴重感染的發生率按照各研究治療期間嚴重感染的發生率如下。

按照各研究治療期間的嚴重感染發生率

匯總的群體	治療組		暴露 (病人-年)	病人數	每100病人-年的發生率 (95% CI)
匯總的第3期研究 (第0至12週)	安慰劑		61.1	0	0
	Peficitinib	100 mg	62.4	3	4.8 (1.5, 14.9)
		150 mg	63.1	2	3.2 (0.8, 12.7)
		100 mg + 150 mg	125.5	5	4.0 (1.7, 9.6)
匯總的第3期研究 (總體期間 ^{b)})	安慰劑		85.5	0	0
	Peficitinib	100 mg ^{a)}	323.2	9	2.8 (1.4, 5.4)
		150 mg ^{a)}	330.3	10	3.0 (1.6, 5.6)
		Peficitinib合計 ^{a)}	653.5	19	2.9 (1.9, 4.6)
匯總的第2/3期研究	所有接受peficitinib治療的病人 ^{a)}		2290.8	57	2.5 (1.9, 3.2)

a)：包括從安慰劑轉換為peficitinib之後發生的事件。

b)：直至第52週或直到追蹤期

5. 臨床研究中惡性腫瘤 (不包括非黑色素瘤皮膚癌)的發生率

按照各研究治療期間惡性腫瘤 (不包括非黑色素瘤皮膚癌)的發生率如下。

按照各研究治療期間惡性腫瘤 (不包括非黑色素瘤皮膚癌)的發生率

匯總的群體	治療組		暴露 (病人-年)	病人數	每100病人-年的發生率 (95% CI)
匯總的第3期研究 (第0至12週)	安慰劑		61.1	0	0.0
	Peficitinib	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	63.4	0	0.0
		100 mg + 150 mg	126.2	0	0.0
匯總的第3期研究 (總體期間 ^{b)})	安慰劑		85.5	1	1.2(0.2, 8.3)
	Peficitinib	100 mg ^{a)}	326.4	4	1.2 (0.5, 3.3)
		150 mg ^{a)}	333.3	0	0.0
		Peficitinib合計 ^{a)}	659.7	4	0.6 (0.2, 1.6)
匯總的第2/3期研究	所有接受peficitinib治療的病人 ^{a)}		2332.8	20	0.9 (0.6, 1.3)

a)：包括從安慰劑轉換為peficitinib之後發生的事件。

b)：直至第52週或直到追蹤期

6. 臨床研究中帶狀皰疹相關疾病的發生率

按照各研究治療期間帶狀皰疹相關疾病的發生率如下。

按照各研究治療期間帶狀皰疹相關疾病的發生率

匯總的群體	治療組		暴露 (病人-年)	病人數	每100病人-年的發生率 (95% CI)
匯總的第3期研究 (第0至12週)	安慰劑		61.1	0	0.0
	Peficitinib	100 mg	62.5	3	4.8 (1.5, 14.9)
		150 mg	63.2	3	4.7 (1.5, 14.7)
		100 mg + 150 mg	125.8	6	4.8 (2.1, 10.6)
匯總的第3期研究 (總體期間 ^{b)})	安慰劑		85.2	2	2.3 (0.6, 9.4)
	Peficitinib	100 mg ^{a)}	317.0	24	7.6 (5.1, 11.3)
		150 mg ^{a)}	327.1	13	4.0 (2.3, 6.8)
		Peficitinib合計 ^{a)}	644.1	37	5.7 (4.2, 7.9)
匯總的第2/3期研	所有接受peficitinib治療的病人		2145.9	140	6.5 (5.5, 7.7)

究	a)			
---	----	--	--	--

a)：包括從安慰劑轉換為peficitinib之後發生的事件。

b)：直至第52週或直到追蹤期

13 包裝及儲存

13.1 包裝

施覓福膜衣錠 50 毫克：4-1000 錠鋁箔盒裝

施覓福膜衣錠 100 毫克：2-1000 錠鋁箔盒裝

13.2 效期

參閱包裝上的有效期限

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下

13.4 儲存注意事項

打開鋁箔包裝後，請妥善保存，避免潮濕。

15 其他

參考文獻

- 1) Astellas Internal Report (Rats, Carcinogenicity study) (DIR180460)
- 2) Astellas Internal Report (Rats and rabbits, Reproductive and developmental toxicity study) (DIR180458)
- 3) Astellas Internal Report (Secretion in breast milk, Pharmacokinetic study) (DIR180446)
- 4) Astellas Internal Report (Rats, Reproductive and developmental toxicity study) (DIR180459)
- 5) Astellas Internal Report (Study on P-gp substrate specificity, Pharmacokinetic study) (DIR180451)
- 6) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Verapamil) (DIR180425)
- 7) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Methotrexate) (DIR180427)
- 8) Astellas Internal Report (Inhibitory effect on CYP isoenzymes, Pharmacokinetic study) (DIR180441)
- 9) Astellas Internal Report (Inhibitory effect on BCRP, Pharmacokinetic study) (DIR180473)
- 10) Astellas Internal Report (Inhibitory effect on OATP1B1 and OATP1B3, Pharmacokinetic study) (DIR180474)
- 11) Astellas Internal Report (Inhibitory effect on OCT1 and OCT2 Pharmacokinetic study) (DIR180476)
- 12) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Metformin) (DIR180419)
- 13) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Midazolam) (DIR180426)
- 14) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Rosuvastatin) (DIR180428)
- 15) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Mycophenolate mofetil) (DIR180430)
- 16) Astellas Internal Report (Drug-drug interaction study, Tacrolimus) (DIR180431)
- 17) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, JAK assays) (DIR180435)
- 18) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, Kinases assays) (DIR180466)

- 19) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, Cytokine production) (DIR180436)
- 20) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, Cytokine signal transduction) (DIR180438)
- 21) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, T cell proliferation) (DIR180437)
- 22) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, Erythroleukemia cell proliferation) (DIR180461)
- 23) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, Rat arthritis model prophylactic administration) (DIR180439)
- 24) Astellas Internal Report (Efficacy pharmacology study, Rat arthritis model therapeutic administration) (DIR180440)
- 25) Astellas Internal Report (Healthy adults, Phase 1 study) (DIR180416)
- 26) Astellas Internal Report (Healthy adults, Food effect study) (DIR180415)
- 27) Astellas Internal Report (Human plasma protein binding rate and identification of binding proteins, Pharmacokinetic study) (DIR180444)
- 28) Astellas Internal Report (Identification and structural elucidation of metabolites, Pharmacokinetic study) (DIR180448)
- 29) Astellas Internal Report (Identification of metabolizing enzymes, Pharmacokinetic study) (DIR180449)
- 30) Astellas Internal Report (Healthy adults, Mass-balance study) (DIR180424)
- 31) Astellas Internal Report (Study in patients with renal impairment) (DIR180418)
- 32) Astellas Internal Report (Study in patients with hepatic function disorder) (DIR180417)
- 33) Astellas Internal Report (Healthy adults, QT, QTc assessment study) (DIR180429)
- 34) Astellas Internal Report (Patients with rheumatoid arthritis, Phase 3 study) (DIR180422)
- 35) Astellas Internal Report (Patients with rheumatoid arthritis, Phase 3 study) (DIR180421)
- 36) Astellas Internal Report (Patients with rheumatoid arthritis, Extension study) (DIR180423)

SMR-I2211-03

施覓福® 膜衣錠 50毫克/ Smyraf® film-coated tablets 50 mg/ 衛部藥輸字第027856號

施覓福® 膜衣錠100 毫克/ Smyraf® film-coated tablets 100 mg/ 衛部藥輸字第027857號

製造廠

Astellas Pharma Inc. Yaizu
Technology Center

180 Ozumi, Yaizu-shi, Shizuoka 425-0072, Japan

藥商

新加坡商美納里尼醫藥有限公司台
灣分公司

台北市中山區民生東路3段2號9樓之2