

嘔可舒膠囊

Akynzeo® Capsules

衛部藥輸字第027233號
本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途
AKYNZEO適用於預防起始及反覆癌症化學療法(不僅限於高致吐性化學療法)引起之急性及延遲性嘔吐和噁吐。
AKYNZEO是一種含有 palonosetron 與 netupitant 的口服固定複方藥物：palonosetron 可預防癌症化學療法後的急性期嘔吐和噁吐，netupitant 可預防急性期與延遲期的嘔吐和噁吐。

2 用法用量
高致吐性化學療法，包括含Cisplatin化學療法
成人建議劑量為在第一天化學治療週期進行前約1小時給予一粒AKYNZEO膠囊，並於治療進行前30分鐘口服授予dexamethasone 12 mg，在化療的第2天至第4天每日口服一次8 mg dexamethasone (請參閱臨床研究(14)，表5)。
含Anthracycline類與Cyclophosphamide化療以及非高致吐性化學療法
成人建議劑量為在第一天化學治療週期進行前約1小時給予一粒AKYNZEO膠囊，並於治療進行前30分鐘口服授予dexamethasone 12 mg，在化療的第2天至第4天無需再授予dexamethasone(請參閱臨床研究(14)，表7)。
AKYNZEO可於餐前或餐後服用。

3 劑型與強度
AKYNZEO (300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron)膠囊為本體白色且上蓋褐色的硬膠囊，本體印有「HE1」。

4 禁忌症
無。

5 警語與注意事項
5.1 過敏
無論是否已知會對其他5-HT₃受體拮抗劑產生過敏反應，對哌羅西坦過敏反應(含過敏性休克)的通報。

5.2 血清素症候群
使用5-HT₃受體拮抗劑曾有發生血清素症候群(Serotonin Syndrome)的報告，大多數的報告都與併用血清素作用劑【(例如：選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)，正腎上腺素再回收抑制劑(SNRIs)，MAO抑制劑，mirtazapine, fentanyl, lithium, tramadol, 及靜脈投與methylene blue) 相關。某些通報是死亡案例。
單獨過量使用哌羅西坦5-HT₃受體拮抗劑，也曾發生血清素症候群(Serotonin Syndrome)的報告通報使用5-HT₃受體拮抗劑相關之血清素症候群(Serotonin Syndrome)，主要發生在麻醉後照護病房(PACU)及輸注中心。
有關血清素症候群的症狀可能包括下列綜合的徵象和症狀：精神狀態的變化(如情緒激動，幻覺，譫妄，昏迷等)；自律神經失調(如心動過速，不穩定的血壓升高，頭暈，出汗，潮紅，體溫過高)；神經肌肉的症狀(如震顫，僵直，肌陣攣，反射亢進，不協調)；癱瘓；有或沒有胃腸道症狀(例如，嘔吐、噁吐、腹瀉)。病患應監測血清素症候群的出現，尤其是同時使用AKYNZEO和血清素作用劑。若發生血清素症候群停用並開始支持療法。病患應被告知血清素症候群的風險，尤其是同時使用AKYNZEO和血清素作用劑(請參閱藥物交互作用(7))。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是於各種情況下進行，因此，於藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率無法直接相較於其他種藥物的臨床試驗不良反應率，但可能無法反應實際中觀察到的比例。
下列資料為3項活性藥物對照試驗中接受至少一個週期癌症化療的1169名癌症病患的AKYNZEO曝藥量(請參閱臨床研究(14))，包括782名病患接受AKYNZEO至少4個週期與321名病患接受至少6個週期，最多12個週期的化療。年齡中位數為55，79%為女性，83%為白種人，13%為亞洲人，4%為西班牙人。所有病患於展開每個化療週期前1小時口服單一劑量AKYNZEO。所有研究均以dexamethasone合併AKYNZEO (請參閱臨床研究(14)，表5與表7)。

含Cisplatin高致吐性化療

在病患接受含cisplatin高致吐性化療的一項單一週期研究中，有136名病患接受AKYNZEO治療。表1所示之不良反應定義為通報發生率至少3%且AKYNZEO發生率高於單獨給予palonosetron時的不良事件。

表1：接受AKYNZEO與含Cisplatin高致吐性化療(第1週期)癌症病患有≥3%發生的不良反應

不良反應	AKYNZEO netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg (N = 136)	Palonosetron 0.5 mg (N = 136)
消化不良	4%	2%
疲憊	4%	2%
便秘	3%	1%
發紅	3%	2%

含Anthracycline類與Cyclophosphamide化療

在病患接受含anthracycline與cyclophosphamide化療的研究中，有725名病患於第1週期接受AKYNZEO治療，其中635名病患在一項多重週期延伸研究中持續接受最長8個週期的治療。表2之不良反應定義為第1週期口服發生率至少3%，且AKYNZEO發生率高於單獨給予palonosetron時的不良事件。後續週期的不良反應資料近似於第1週期的觀察。

表2：接受AKYNZEO與含Anthracycline類與Cyclophosphamide化療(第1週期)癌症

病患有≥3%發生的不良反應

不良反應	AKYNZEO netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg (N=725)	Palonosetron 0.5 mg (N=725)
頭痛	9%	7%
虛弱	8%	7%
疲憊	7%	5%

除了上述不良反應，在比較AKYNZEO與口服palonosetron的二項試驗中，二組均會通報同時發生轉氨酶升高>3xULN與總膽紅素升高，且這些升高的頻率在治療組間表現近似。請參閱表3。

表3：肝功能實驗室數據異常

實驗室數據變化	AKYNZEO netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg N = 861	Palonosetron 0.5 mg N = 861
AST > 3 x ULN且/或 ALT > 3 x ULN 加上總膽紅素> ULN	3 (0.3%)	5 (0.6%)
AST > 10 x ULN且/或 ALT > 10 x ULN 加上總膽紅素> ULN	—	2 (0.2%)
AST > 3 x ULN且/或 ALT > 3 x ULN 加上總膽紅素≥ 2 x ULN	1 (0.1%)	1 (0.1%)

在以412名病患進行的多週期安全性研究中，接受初次與重複週期(中位數5個週期，範圍為1-14個週期)化療(包括carboplatin, cisplatin, oxaliplatin與doxorubicin療程)病患的AKYNZEO (n = 308)以及aprepitant與palonosetron (n = 104)的安全性資料近似。在此研究中，兩組均未通報同時發生轉氨酶升高>3xULN與總膽紅素升高。
在一項隨機分配、臨床不劣性研究中，以安排接受高致吐性含cisplatin (≥ 70 mg/m²)化療的癌症病患比較口服palonosetron 0.5 mg與靜脈輸注palonosetron 0.25 mg，靜脈輸注palonosetron組的二名病患(0.5%；2/369)同時發生轉氨酶與總膽紅素升高(兩者均未發生轉氨酶升高至10xULN。

7 藥物交互作用

7.1 AKYNZEO對於其他藥物的作用

與CYP3A4受質的交互作用

AKYNZEO的成分netupitant是一種CYP3A4中效抑制劑。
病患合併接受主要由CYP3A4代謝的藥物時，應謹慎使用AKYNZEO。合併使用AKYNZEO時，可增加CYP3A4受質的血漿濃度。對於CYP3A4的抑制作用可持續數日。

Dexamethasone

給予單一劑量netupitant後4日會觀察到dexamethasone全身性曝藥量增加二倍。未針對此作用期間進行超過4日的研究。以較低劑量的dexamethasone併用AKYNZEO (請參閱用法用量(2)、臨床藥理學(12.3))。

Midazolam

併用netupitant時，midazolam的全身性曝藥量顯著增加。與AKYNZEO併用時，應考量對於midazolam或藉由CYP3A4代謝的其他benzodiazepine類藥物(alprazolam, triazolam)可能會有血漿濃度升高的作用。

與化療藥物的交互作用

與AKYNZEO併用時，可能會增加由CYP3A4代謝之化療藥物的全身性曝藥量。已知由CYP3A4代謝的化療藥物包括docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, cyclophosphamide, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine與vincristine (請參閱臨床藥理學(12.3))。建議病患應謹慎接受主要由CYP3A4代謝的化療藥物，並監測治療相關不良反應。

與口服避孕藥的交互作用

AKYNZEO不太可能對於含levonorgestrel與ethinyl estradiol口服避孕藥的療效引起臨床上的顯著作用。

7.2 其他藥物對於AKYNZEO的作用

AKYNZEO的成分netupitant主要由CYP3A4代謝(請參閱臨床藥理學(12.3))。體外代謝研究已顯示，CYP2D6參與了palonosetron的代謝，而CYP3A4及CYP1A2的參與程度則較低。

CYP3A4誘導劑

長期使用強效CYP3A4誘導劑(例如rifampin)的病患應避免合併使用AKYNZEO。強效CYP3A4誘導劑可顯著降低netupitant成分的血漿濃度，而降低AKYNZEO的療效(請參閱臨床藥理學(12.3))。

CYP3A4抑制劑

AKYNZEO併用強效CYP3A4抑制劑(例如：ketoconazole)時可顯著增加AKYNZEO成份netupitant的全身曝藥量。然而，給予單一劑量AKYNZEO時無需調整劑量(請參閱臨床藥理學(12.3))。

7.3 作用於血清素系統的藥物

已證實併用5-HT₃受體拮抗劑與其他作用於血清素系統藥物(包括選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)與血清素及正腎上腺素回收抑制劑(SNRI))後的血清素症候群(包括心智狀態改變、自律神經失調與神經肌肉症候群)(請參閱警語及注意事項(5.2))。

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕
懷孕分級C

風險摘要

尚未針對懷孕女性進行充分且對照良好的AKYNZEO研究。在動物生殖研究中，於胎兒器官形成階段，每日給予懷孕大鼠最高至相當於3.7倍的人體單次化療週期建議單一劑量之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)的netupitant劑量時，未觀察到該藥影響胚胎-胎兒的發育。然而，於胎兒器官形成階段，每日給予懷孕大白兔至少相當於0.2倍於人體單次化療週期建議單一劑量AUC的netupitant劑量時，觀察到胚胎-胎兒發育的不良反應並且呈現出劑量-依賴性的增加。於胎兒器官形成至出生後哺乳階段每日給予母鼠最高至相當於3.7倍人體建議劑量AUC的netupitant劑量時，幼鼠並未觀察到不良反應的發生。

在palonosetron的動物生殖研究中，於胎兒器官生成階段分別給予大鼠與大白兔口服相當於達人體口服建議劑量之921與1841倍藥物時，未觀察到影響胚胎-胎兒的發育。AKYNZEO應在潛在利益高於胎兒潛在風險時，方可於懷孕期間使用。

動物資料

於胎兒器官生成階段每日給予懷孕大鼠netupitant至最高劑量30 mg/kg (為3.7倍於人體單次化療週期單一建議劑量之AUC)時，並不會對胚胎-胎兒發育造成影響。然而，於胎兒器官生成階段每日給予大白兔netupitant 10 mg/kg(為0.2倍於人體單次化療週期單一建議劑量之AUC)或更高劑量時，觀察到大白兔胎兒的外觀與骨骼異常發生率增加。這些異常包括肢體與關節的位置異常以及胸骨節法蘭切面給予netupitant 30 mg/kg造成大白兔胎兒體重下降，此劑量也可觀察到大白兔的母體毒性(即治療期間體重下降)。於胎兒器官生成至出生後哺乳階段每日給予母鼠netupitant至最高劑量30 mg/kg (為3.7倍於人體單次化療週期單一建議劑量AUC)時，並未對於幼鼠造成不良影響。

在palonosetron的動物生殖研究中，於胎兒器官生成階段分別給予懷孕大鼠口服最高劑量60 mg/kg/日 (為依據身體表面積計算的人體口服建議劑量之921倍)或懷孕大白兔口服最高劑量60 mg/kg/日 (為依據身體表面積計算的人體口服建議劑量之1841倍)時，未觀察到對胚胎-胎兒發育有影響作用。

8.3 哺乳母親

目前尚未知AKYNZEO是否會進入人體乳汁中。由於許多藥物會進入人體乳汁中，且palonosetron在大鼠致癌性研究中顯示有潛在致腫瘤性(請參閱毒理學(13.1))，故應考量藥物對於母親的重要性來決定是否停止哺乳或停藥。

8.4 兒童的使用

目前尚未建立未滿18個月病患的安全性與有效性。

8.5 老年人的使用

在於臨床研究中接受AKYNZEO治療的1169名成人癌症病患中，18%年齡為65歲以上，2%年齡為75歲以上。老年與較年輕病患的不良反應性質與頻率近似。已有比較KYNZEO與palonosetron的兩項試驗，進行關於年齡對於療效影響的探索性分析(請參閱臨床研究(14))。在以接受cisplatin化療病患進行的研究1中，未滿65歲病患患有15名接受AKYNZEO治療，116名接受palonosetron單一藥物治療。65歲以上病患有0名接受AKYNZEO治療，20名接受palonosetron單一藥物治療。兩年齡群組間急性期與延遲期的AKYNZEO與單一藥物palonosetron間完全反應(CR)率差異近似。在以併用anthracycline類與cyclophosphamide化療病患所進行的研究2中，未滿65歲病患每08名接受AKYNZEO治療，602名接受palonosetron單一藥物治療。65歲以上病患患有16名接受AKYNZEO治療，123名接受palonosetron單一藥物治療。兩年齡群組的急性期AKYNZEO與palonosetron單一藥物CR率差異(< 65歲為4%，≥ 65歲為2%)近似。在延遲期CR < 65歲病患的AKYNZEO與palonosetron單一藥物CR率差異數據較大(< 65歲為9%，≥ 65歲為1%)。研究2延遲期的本項年齡群組間差異可部分解釋為palonosetron單一藥物治療老年群組(81%)的延遲期CR高於palonosetron單一藥物治療年輕病患群組(67%)。整體而言，由於老年病患發生肝、腎或心臟功能不全、同時具有其他疾病或使用其他藥物的頻率較高，因此，應謹慎用藥。

8.6 肝功能不全

輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh分數5至8)病患無需調整AKYNZEO劑量。AKYNZEO使用於重度肝功能不全(Child-Pugh分數> 9)病患的資料有限，重度肝功能不全病患應避免使用AKYNZEO。(請參閱藥物過量(10)、臨床藥理學(12.3))。

8.7 腎功能不全

輕度至中度腎功能不全病患無需調整AKYNZEO劑量。儘管重度腎功能不全並未顯著影響palonosetron的藥動學資料，但尚未針對重度腎功能不全病患研究netupitant的藥動學與安全性。尚未針對需要血液透析的末期腎病患者研究netupitant與palonosetron的藥動學。重度腎功能不全或末期腎病患者應避免使用AKYNZEO (請參閱臨床藥理學(12.3))。

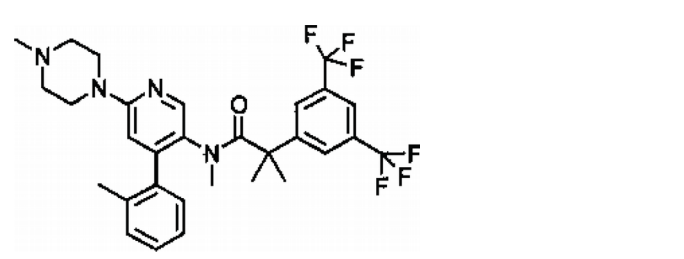
10 藥物過量

目前未有關於治療AKYNZEO藥物過量的特定資料。若發生藥物過量，應停用AKYNZEO，並提供一般支持性治療與監測。由於AKYNZEO具有止吐活性，可能無法有效以藥物引起嘔吐。未進行透析研究；由於分布體積大，可能無法以透析有效治療AKYNZEO藥物過量。

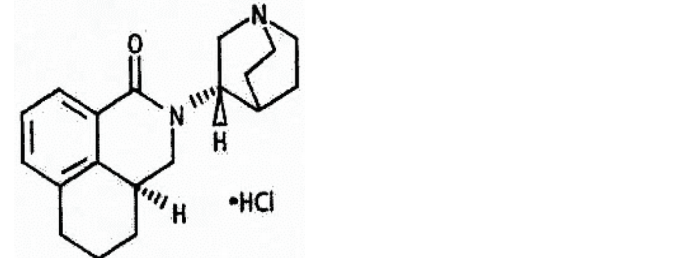
在一項劑量範圍研究中，共有33名成人癌症病患口服palonosetron 90 µg/kg (相當於固定劑量6 mg)。這約為palonosetron口服建議劑量0.5 mg的12倍。此劑量群組的不良事件發生率近似於其他劑量群組，且未觀察到劑量反應作用。1169名癌症病患接受的netupitant最高劑量為300 mg。49名健康受試者接受的netupitant最高劑量為600 mg。癌症病患與健康受試者相關族群在接受較低劑量netupitant時表現出近似的不良事件發生率。

11 說明

AKYNZEO (300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron)是一種含有netupitant [一種物質P (substance P)/神經激素1 (neurokinin 1 :NK₁)受體拮抗劑]與palonosetron hydrochloride [一種血清素-3 (5-HT₃)受體拮抗劑]的口服固定複方藥品。Netupitant與palonosetron hydrochloride均為止吐與嘔吐藥物。Netupitant的化學式為：2-[3,5-bis (trifluoromethyl) phenyl]-N, 2 dimethyl-N-[4-(2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]propanamide。實驗式為C₃₀H₃₂F₆N₄O，分子量為578.61。Netupitant為單一異構物，結構式如下：



Palonosetron hydrochloride的化學式為：(3aS)-2-[(5S)-1-Azabicyclo [2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride。實驗式為C₁₉H₂₂N₂O.HCl，分子量為332.87。Palonosetron hydrochloride為單一異構物，結構式如下：



Netupitant為白色至類白色結晶粉末。其易溶於甲酮與丙酮，可溶於氯仿與乙醇，極微溶於水。Palonosetron hydrochloride為白色至類白色結晶粉末。其易溶於水，可溶於丙二醇，微溶於乙醇與2-丙醇。

每粒AKYNZEO (300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron)膠囊均為白色-褐色硬膠囊，含三片藥錠，每錠含有netupitant 100 mg，及一粒含有palonosetron hydrochloride 0.56 mg (相當於palonosetron 0.50 mg)之膠囊。非活性成分為microcrystalline cellulose, sucrose fatty acid esters, povidone K-30, croscarmellose sodium, purified water, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, magnesium stearate, mono- and diglycerides of capryl/capric acid, glycerin, polyglyceryl oleate, butylated hydroxyanisole (BHA), gelatin, sorbitol, titanium dioxide, yellow iron oxide, 及 red iron oxide. 其可能含有少量medium-chain triglycerides, lecithin, 及 denatured ethanol。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Netupitant為一種人體物質P (human substance P) /神經激素1 (neurokinin 1 : NK₁)受體的選擇性拮抗劑。

Palonosetron為一種5-HT₃受體拮抗劑，與此受體間結合親和力強，對於其他受體則幾乎不具親和力。癌症化療可能引起高發生率的嘔吐與嘔吐，此係在使用特定藥物(例如cisplatin, 5-HT₃受體位於周邊迷走神經末梢與中樞腦極後區(area postrema)之化學受體刺激區。化療藥物會刺激小腸的腸嗜細胞釋放血清素，進而引起嘔吐與嘔吐。血清素隨後沿神經傳入纖維的5-HT₃受體，引起嘔吐反射。已知急性嘔吐是因血清素所引起，而且其5-HT₃受體也已證實具有選擇性的刺激嘔吐反應。延遲發生的嘔吐大多與物質P活化速激素(tachykinin)家族的神經激素1 (NK₁)受體(廣泛分布於中樞與周邊神經系統)相關。體外與體內研究已顯示netupitant可抑制由物質P調節的反應。

12.2 藥效學

NK₁受體的佔有率

已有一項人體正子攝影(PET)研究測量了netupitant CINV劑量療程的受體佔有率。已證實netupitant可通過血腦障壁，投予netupitant 300 mg後6、24、48、72與96小時的NK₁受體佔有率分別為92.5%、86.5%、85.0%、78.0%與76.0%。

心電生理學

併用單一劑量netupitant 600 mg與palonosetron 1.5 mg，並未造成QTc間隔或QTc區區

12.3 藥動學

健康受試者接受單一劑量AKYNZEO後於約5小時達到netupitant與palonosetron的最高血漿濃度。

表4：健康受試者接受單一劑量AKYNZEO後的PK參數(平均±SD%)

	Netupitant	Palonosetron
C _{max} (ng/ml)	434 (56)	1.53 (25)
T _{max} ¹ (h)	5 (2-12)	5 (1-12)
AUC (ng•h/mL)	14401 (51)	56.7 (33)
T _{1/2} (h)	96 (61)	44 (34)

¹中位數(最小-最大)

餐後給藥時的netupitant與palonosetron全身性曝藥量近似於空腹給藥時。癌症病患於化療(docetaxel, etoposide或cyclophosphamide)前1小時接受單一劑量AKYNZEO時，其netupitant及其代謝物C_{max}與AUC近似於健康受試者。癌症病患的palonosetron平均C_{max}與AUC近似於健康受試者。合併口服netupitant 450 mg與口服palonosetron 0.75 mg時，未顯著改變netupitant與palonosetron的藥動學。

Netupitant

吸收

口服單一劑量netupitant後，血漿中可自給藥後15分鐘至3小時之間開始測得netupitant。血漿濃度約於5小時達到C_{max}。劑量自10 mg增加至300 mg時，全身性曝藥量表現出較劑量比例為高的增加，劑量自300 mg增加至450 mg時，全身性曝藥

量表現出符合劑量比例的增加。

分布

Netupitant在癌症病患體內的藥動特性為擬似分布體積大(Vz/F: 1982 ± 906 L) (平均± SD)。Netupitant藥物濃度範圍10-1300 ng/mL時的人體血漿蛋白質結合超過99.5%，藥物濃度範圍100至2000 ng/mL時，其主要代謝物(M1、M2與M3)的蛋白質結合超過97%。

代謝

Netupitant在吸收後會廣泛代謝為三種主要代謝物：去甲基化衍生物M1；β-羧衍生物M2；與β-羧衍生物M3。主要是由CYP3A4代謝，少部分由CYP2C9與CYP2D6代謝。已知代謝物M1、M2與M3可與物質P/神經激素1 (NK₁)受體結合。代謝物M1、M2與M3的平均C_{max}分別約為netupitant的11%、47%與16%。代謝物M1、M2與M3的平均AUC分別約為netupitant的29%、14%與33%。代謝物M2的t_{max}中位數為5小時，代謝物M1與M3則約為17 - 32小時。

排除

Netupitant以多重指數(multi-exponential)的方式自身體排除，癌症病患的擬似排除半衰期為80 ± 29小時(平均± SD)，口服單一劑量AKYNZEO後的估計全身廓清率為20.3 ± 9.2 L/h (平均± SD)。

口服單一劑量[¹⁴C]-netupitant後，於給藥後120小時內在尿液與糞便中測得的半數的給藥劑量在336小時期間共分別於尿液與糞便中測得放射性劑量的3.95%與70.7%，netupitant單次口服劑量以原型自尿液排除的平均分率不到1%，顯示腎臟廓清並非netupitant相關物質的主要排除途徑。預計約有86.5%與4.7%的給藥放射性會於給藥後30日自糞便與尿液排除。

Palonosetron

吸收

Palonosetron在口服後吸收良好，對 生體可用率達到7%。健康受試者在以緩衝溶液口服單一劑量後，palonosetron平均最大劑量(C_{max})與濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})於劑量範圍3.0至80 µg/kg間表現出符合劑量比例。

分布

Palonosetron的分布體積約為8.3 ± 2.5 L/kg。Palonosetron約有62%與血漿蛋白結合。

代謝

Palonosetron具有多重排除途徑，約有50%會代謝成二種主要代謝物：N-oxide-palonosetron與6-S-hydroxy-palonosetron。這些代謝物分別具有不到1%的palonosetron 5-HT₃受體拮抗性。體外代謝研究已顯示，CYP2D6參與了palonosetron的代謝，而CYP3A4及CYP1A2的參與程度則較低。然而，CYP2D6基質的緩慢與快速代謝者間並未表現出顯著的臨床藥動學參數差異。

排除

六名健康受試者在口服單一劑量[¹⁴C]-palonosetron 0.75 mg後，總放射性的85%至93%排除於尿液，5%至8%排除於糞便。排除於尿液的palonosetron原型含量約佔給予劑量的40%。癌症病患的t_{1/2}為48 ± 19小時。健康受試者靜脈注射單一劑量約palonosetron 0.75 mg後，palonosetron全身廓清率為160 ± 35 mL/h/kg (平均± SD)，腎臟廓清率為66.5 ± 18.2 mL/h/kg。

特定族群

性別

在一項匯集分析中，女性的netupitant C_{max}高於男性35%，而男性與女性間的AUC則近似。女性受試者的palonosetron平均AUC較男性高出35%，平均C_{max}高出26%。

老年病患

在接受AKYNZEO的癌症病患中，群體PK分析顯示年齡(範圍在29至75間)並未影響netupitant或palonosetron的藥動學。健康老年受試者(> 65)的netupitant平均AUC_{0-∞}與C_{max}分別較健康年輕成人(22-45)高出25%與36%，palonosetron則分別高出37%與10%。

肝功能不全

曾以輕度(Child-Pugh分數5至6)、中度(Child-Pugh分數7至9)或重度(Child-Pugh分數> 9)的肝功能不全病患口服單一劑量 AKYNZEO來研究肝功能不全對於netupitant與palonosetron PK的作用。輕度或中度肝功能不全病患的netupitant平均AUC_{0-∞}分別高出健康受試者67%與86%，netupitant平均C_{max}則分別高出健康受試者約40%與41%。輕度或中度肝功能不全病患的palonosetron平均AUC_{0-∞}分別高出健康受試者33%與62%，palonosetron平均C_{max}相較於健康受試者則分別約高出14%與未改變。僅取得二名重度肝功能不全患者的netupitant與palonosetron藥動學資料。因此，資料過於有限，無法做出結論。

腎功能不全

在一項族體PK分析中，癌症病患的netupitant藥動學資料並未顯著受到輕度與中度腎功能不全的影響。尚未針對重度腎功能不全病患進行netupitant的研究。Palonosetron的藥動學參數並未顯著受到輕度至中度腎功能不全影響。在一項靜脈給予palonosetron的研究中，重度腎功能不全病患的palonosetron總全身曝藥量高於健康受試者約28%。尚未針對末期腎病受試者研究palonosetron或netupitant的藥動學資料。

藥物交互作用：體外研究已證實netupitant及其代謝物M1為CYP3A4的抑制劑。一項體外研究已證實netupitant為CYP3A4的中效抑制劑。依據體外研究，netupitant及其代謝物在臨床劑量300 mg時不太可能會因抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19與CYP2D6而與生體藥物間交互作用。Netupitant及其代謝物M1、M2與M3並非CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19與CYP3A4的誘導劑。

依據體外研究，netupitant為一種P-gp與BCRP運輸蛋白的抑制劑。此外，netupitant並非P-gp的基質，而代謝物M2則為P-gp的基質。體外研究顯示，netupitant及其三種主要代謝物在臨床劑量300 mg時不太可能與人體輸出蛋白BSEP、MRP2及人體吸收蛋白OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1與OCT2生體藥物間交互作用。Palonosetron在體外研究中並未抑制CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1與CYP3A4/5或誘導CYP1A2、CYP2D6或CYP3A4/5。未研究CYP2C19。

Dexamethasone

併用單一劑量netupitant (300 mg)與dexamethasone療程(第1日20 mg，隨後第2日至第4日8 mg b.i.d)時顯著增加dexamethasone的曝藥量。於第1日併用netupitant時，dexamethasone的平均AUC於第1日增加1.7倍，於第2日與第4日最高增加至2.4倍。

化療藥物(docetaxel、etoposide、cyclophosphamide)

癌症病患以靜脈投予由CYP3A4代謝之化療藥物且併用AKYNZEO時，全身性曝藥量高於併用palonosetron單一藥物治療時。相較於併用palonosetron單一藥物時，docetaxel併用AKYNZEO的平均C_{max}與AUC分別高出49%與35%，etoposide的平均C_{max}與AUC則分別增加10%與28%。相較於併用palonosetron單一藥物時，cyclophosphamide併用AKYNZEO的平均C_{max}與AUC分別增加27%與20%。

當 AKYNZEO 併用 docetaxel 時，palonosetron 的平均 AUC 約較併用 etoposide 或 cyclophosphamide時高出65%，而netupitant平均AUC則在接受docetaxel、etoposide或cyclophosphamide的群組間表現近似。

Midazolam

併用netupitant 300 mg時，口服單一劑量midazolam 7.5 mg後的平均C_{max}與AUC分別增加36%與126%。

Erythromycin

併用erythromycin 500 mg與netupitant 300 mg時，erythromycin的全身性曝藥量變化極大，且erythromycin的平均C_{max}與AUC分別增加92%與56%。

口服避孕藥

單一劑量AKYNZEO合併口服單一劑量60 µg ethinyl estradiol與300 µg levonorgestrel時，levonorgestrel的AUC增加46%。AKYNZEO對於ethinyl estradiol的AUC未有顯著作用。

Digoxin

併用netupitant 450 mg並未顯著影響digoxin此種P-糖蛋白質在穩定態的全身性曝藥量與尿液排除。預期AKYNZEO併用digoxin不會影響digoxin的全身性曝藥量。

其他藥物對於AKYNZEO的作用

Rifampicin

在每日一次rifampicin 600 mg共17日後，以單一劑量AKYNZEO併用rifampicin（一種強效CYP3A4誘導劑）。將netupitant及palonosetron的藥動學資料與單獨給予AKYNZEO時相互比較。相較於單獨給予AKYNZEO時，netupitant併用rifampicin時的平均C_{max}與AUC_{0-∞}分別降低62%與82%。Palonosetron併用rifampicin時的平均C_{max}與AUC分別降低15%與19%。

Ketoconazole

在每日一次ketoconazole 400 mg共12日後，以單一劑量AKYNZEO併用ketoconazole（一種強效CYP3A4抑制劑）。將netupitant及palonosetron的藥動學資料與單獨給予AKYNZEO時相互比較。相較於單獨給予AKYNZEO時，netupitant併用ketoconazole時的平均C_{max}與AUC分別增加25%與140%。Palonosetron併用ketoconazole時的平均AUC與C_{max}分別增加10%與15%。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌作用、致突變作用、生殖能力缺損

Netupitant

尚未針對netupitant進行評估潛在致癌的長期動物研究。Netupitant在Ames檢測、小鼠淋巴瘤細胞突變檢測或體外鼠纖維核檢測中未顯示具基因毒性。大鼠每日口服最高劑量至netupitant 30 mg/kg (雄性大鼠:1.9倍於人體建議劑量AUC，雌性大鼠:3.7倍於人體建議劑量AUC)時，未影響生育能力或生殖表現。

Palonosetron

在以CD-1小鼠進行的104週致癌性實驗中，動物口服給予palonosetron 10、30、與60 mg/kg/日的劑量。Palonosetron的治療不具致腫瘤性。Palonosetron在最高給藥劑量下的全身藥品曝露量(血漿AUC)約為人體口服建議劑量0.5 mg下之藥品曝露量(AUC = 49.7 ng•h/mL)的90至173倍。在以Sprague-Dawley大鼠進行的一項104週致癌性實驗中，雄性與雌性大鼠分別口服15、30與60 mg/kg/日以及15、45與90 mg/kg/日的劑量。給予最高劑量的palonosetron所產生之全身曝露量(血漿AUC)相當於人體建議劑量下藥品曝露量的82與185倍。Palonosetron治療造成雄性大鼠的腎上腺良性嗜細胞瘤發生率以及良性與惡性嗜細胞瘤總發生率增加，並也使嗜細胞腺瘤發生率、腺瘤與惡性腫瘤總發生率在雌性大鼠實驗中，Palonosetron造成肝細胞腺瘤與肝細胞癌發生，並使甲狀腺細胞腺瘤發生率以及腺瘤與惡性腫瘤總發生率增加。Palonosetron在Ames檢測、中國倉鼠卵巢細胞(CHO/HGPRT)前向基因突變檢測、活體外肝細胞非常規DNA合成(UDS)檢測或小鼠微核檢測中顯示不具有基因毒性。然而，其在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的染色體異常檢測中表現出染色體致斷裂性。口服palonosetron的劑量最高達60 mg/kg/日 (約為依據身體表面積計算的人體建議口服劑量之921倍)時，並未影響雄性與雌性大鼠的生殖表現與生育能力。

14 臨床研究

已於二項試驗中證實口服AKYNZEO併用dexamethasone可預防起始及反覆癌症化療療法引起之急性及延遲性嘔吐與噁心。

研究1

在一項以694名病患進行的多中心、隨機分配、平行分組、雙盲、對照臨床試驗中，比較了接受含cisplatin化療療程(劑量中位數= 75 mg/m²)癌症病患口服單一劑量netupitant合併口服palonosetron，與口服單一劑量palonosetron的療效與安全性。針對135名接受AKYNZEO (netupitant 300 mg與palonosetron 0.5 mg)的病患與136名口服palonosetron 0.5 mg的病患評估AKYNZEO的療效。表5提供關於AKYNZEO與palonosetron組的治療療程摘要。

表5：高致吐性化療研究的口服止吐治療療程

治療療程	第1日	第2至第4日
AKYNZEO	AKYNZEO 300 mg neupitant/ 0.5 mg palonosetron Dexamethasone 12 mg	Dexamethasone 8 mg 每日一次
Palonosetron	Palonosetron 0.5 mg	Dexamethasone 8 mg

	Dexamethasone 20 mg	每日一次
--	---------------------	------

在接受AKYNZEO的135名病患中，43%為女性，所有病患均為白種人。年齡範圍自19至77，年齡中位數為3。在研究期間，AKYNZEO組135名接受治療的病患中有86%除計劃書規定的cisplatin外，也合併接受化療藥物。最常用化療藥物與治療病患比例為cyclophosphamide (34%)、fl uorouracil (24%)、etoposide (21%)與doxorubicin (16%)。重要療效指標為展開化療後25-120小時期間(延遲期)完全反應(CR) (定義為未發生嘔吐事件且未使用救援藥物)，0-24小時期間(急性期) CR與120小時(全程期) CR。表6提供關於本研究的重要結果摘要。

表6：依據治療組與時期表示的研究1反應病患比例

	AKYNZEO 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron N=135	Palonosetron 0.5 mg N=136	
	%	%	p*
完全反應			
延遲期†	90.4	80.1	0.032
急性期‡	98.5	89.7	0.002
全程期§	89.6	76.5	0.003

*依據性別分層且用於多重比較的Cochran-Mantel-Haenszel檢定校正後p。

†延遲期：Cisplatin治療後25至120小時。

‡急性期：Cisplatin治療後0至24小時。

§全程期：Cisplatin治療後0至120小時。

研究2

在一項多中心、隨機分配、平行分組、雙盲、活性對照、較優性試驗中，以安排接受第一個週期anthracycline與cyclophosphamide (AC)療程治療實質惡性腫瘤的癌症病患比較口服單一劑量AKYNZEO與口服單一劑量palonosetron 0.5 mg的療效與安全性(研究2)。所有病患均口服單一劑量dexamethasone。表7提供關於AKYNZEO與palonosetron組的治療療程摘要。

表7：研究2的口服止吐治療療程

治療療程	第1日	第2至第3日
AKYNZEO	AKYNZEO 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron Dexamethasone 12 mg	無止吐治療
Palonosetron	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	無止吐治療

完成第1週期後，病患可選擇參與一項多重週期延伸期，接受相同於第1週期安排的治療。未事先制定關於任何病患重複連續週期次數的限制。共將1455名病患隨機分配至AKYNZEO組或palonosetron組。共有1450名病患(AKYNZE O n = 725；palonosetron n = 725)接受研究藥物：其中，1438名病患(98.8%)完成第1週期，1286名病患(88.4%)繼續進行多重週期延伸期的治療。共有907名病患(62.3%)完成多重週期延伸期最長八個治療週期的治療。在接受AKYNZEO的725名病患中，711名(98%)為女性；79%為白種人；14%為亞洲人6%為西班牙人，< 1%為黑人或其他。年齡範圍自22至79，年齡中位數為4。共有724名病患(99.9%)接受cyclophosphamide的治療。所有病患均合併接受doxorubicin (68.0%)或epirubicin (32.0%)的治療。在第一週期期間，接受AKYNZEO的725名病患中有32%除計劃書制定的療程外，也合併接受化學藥物治療，最常用的化療藥物為fluorouracil (28.3%)與docetaxel (2.6%)。

主要療效指標為延遲期(開始給予化療後25-120小時)的CR率。
重要的次要療效指標包括急性期與整體期間的CR。
表8為研究2的重要結果摘要。

表8依據治療組與時期列出的研究2第1週期之反應病患比例

	AKYNZEO 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron N=724	Palonosetron 0.5 mg N=725	
	%	%	p*
主要指標			
完全反應			
延遲期†	76.9	69.5	0.001
重要的次要指標			
完全反應			
急性期‡	88.4	85.0	0.047
全程期§	74.3	66.6	0.001

*依據年齡分級與區域分層的Cochran-Mantel-Haenszel檢測p。

†急性期：Anthracycline與cyclophosphamide療程後0至24小時。

‡延遲期：Anthracycline與cyclophosphamide療程後25至120小時。

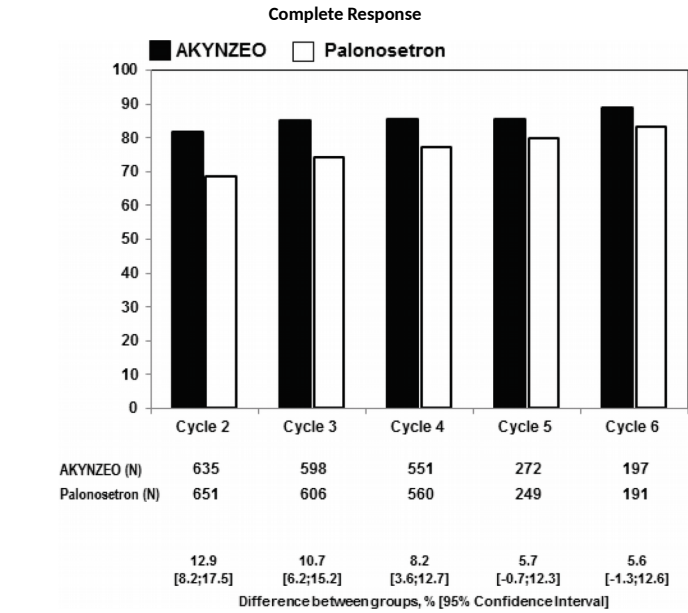
§全程期：Anthracycline與cyclophosphamide療程後0至120小時。

多重週期

病患繼續進入多重週期延伸期，合併接受最多7個週期的化療。圖1為各週期(第2至第6週期)依據治療組列出的延遲期完全反應病患比例。於第6週期後接受治療的病患人數有限。在所有週期中，AKYNZEO的延遲期CR率高於palonosetron。繼續進行每

個多重週期的病患在重複週期期間維持了AKYNZEO的止吐活性。

圖1：依據治療組與週期列出的研究2延遲期完全反應病患比例



也會進行其他臨床試驗(研究3與研究4)來支持AKYNZEO的療效。

研究3

在一項研究中，以進行初次與重複週期化療(包括carboplatin、cisplatin、oxaliplatin與doxorubicin療程)的309名病患給予AKYNZEO；所有週期期間均維持療效。

研究4

在一項多中心、多國、隨機分配、活性對照、雙盲、雙虛擬、平行分組、臨床不劣性研究中，以安排接受含高致吐性cisplatin ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$)化療的癌症病患比較口服單一劑量palonosetron 0.50 mg與靜脈投予palonosetron 0.25 mg的療效與安全性。本研究目的在於，證明以含cisplatin化療之急性期(癌症化療後前24小時)中AKYNZEO來自於口服palonosetron 0.5 mg的療效。共有739名病患(口服palonosetron n = 370；靜脈投予palonosetron n = 369)接受研究藥物。主要療效指標為開始進行含cisplatin化療後24小時(急性期)的完全反應(CR) (定義為未發生嘔吐事件且未使用救援藥物)。在口服palonosetron組中，89.4%的病患於急性期達到CR，相較之下，靜脈投予palonosetron組為86.2%，差異為3.21% (99%CI：-2.74%至9.17%)。由於CR病患比例差異的雙尾99%CI下限大於(即：較接近零)事先制定的不劣性臨界-15%，因此，證明口服palonosetron相較於靜脈投予palonosetron的不劣性。

16【包裝/儲存/運輸】

每粒AKYNZEO (300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron)膠囊均為白色-褐色硬膠囊，含三片藥錠，每錠含netupitant 100 mg，及一粒含有palonosetron hydrochloride 0.56 mg (相當於palonosetron 0.50 mg)之膠囊。
箔盒裝

儲存

儲存於溫度25°C以下
允許短期儲存於15~30°C (59~86°F)。

中間品

廠名：Catalent Pharma Solutions, LLC
廠址：2725 Scherer Drive North, St. Petersburg, Florida, 33716-1016, USA
中間品及最終成品
廠名：Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
廠址：Damastown Mulhuddart-Dublin 15 Ireland
藥商：和聯生技藥業股份有限公司
地址：台北市敦化北路311號五樓