



嘔可舒膠囊

Akynzeo Capsules

衛部藥輸字 第 027233 號

須由醫師處方使用

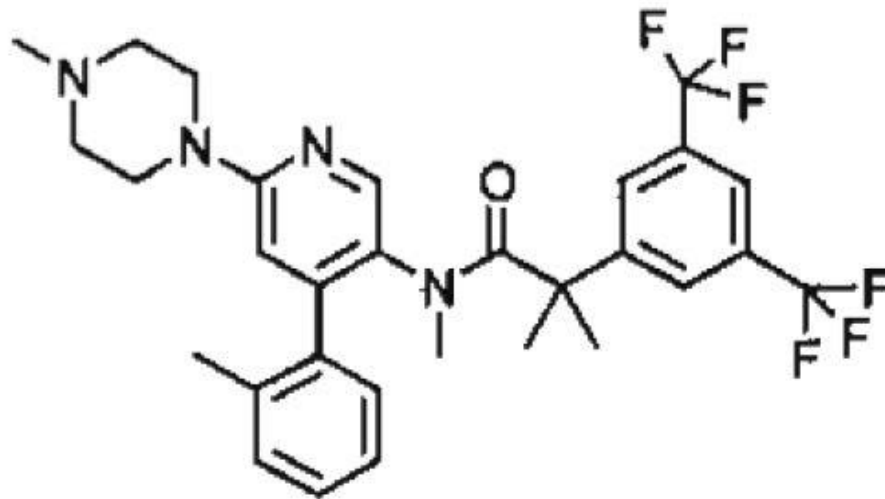
版本日期 2025-02-24

1 性狀

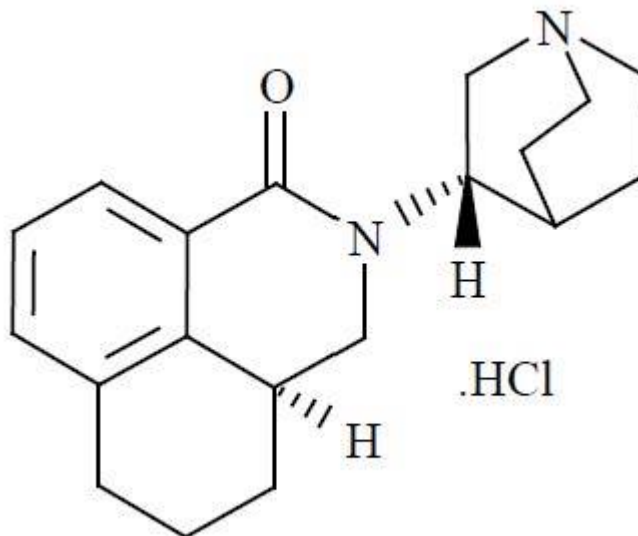
1.1 有效成分及含量

AKYNZEО膠囊(300 mg netupitant/0.5 mg palonosetron)為口服複方藥品，每粒 AKYNZEО膠囊內含三片藥錠(每錠含有netupitant 100 mg)，及一粒軟膠囊含有 palonosetron 0.5 mg (相當於palonosetron hydrochloride 0.56 mg)。Netupitant [一種物質P (substance P)/神經激肽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]均為止噁心與止吐藥物。

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-[(S)-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C₁₉H₂₄N₂O.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。其易溶於甲苯與丙酮，可溶於異丙醇與乙醇，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。

1.2 賦形劑

Butylated hydroxyanisole (BHA), croscarmellose sodium, gelatin, glycerin, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, mono- and di-glycerides of capryl/capric acid, polyglyceryl oleate, povidone K-30, purified water, red iron oxide, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, sorbitol, sucrose fatty acid esters, titanium dioxide及yellow iron oxide。可能含有少量medium-chain triglycerides, lecithin及 denatured ethanol。

1.3 劑型

硬膠囊。

1.4 藥品外觀

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」。

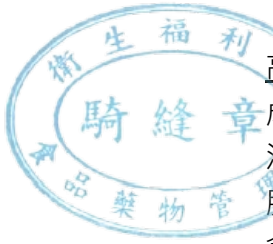
2 適應症

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噁心和嘔吐。

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噁心與嘔吐，netupitant可預防急性期與延遲期的噁心與嘔吐。

3 用法及用量

3.1 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分鐘口服投予dexamethasone 12 mg，在化療的第2天至第4天每日口服一次8 mg dexamethasone [請參閱臨床試驗資料(12)，表9]。

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分鐘口服投予dexamethasone 12 mg，在化療的第2天至第4天無需再投予dexamethasone [請參閱臨床試驗資料(12)，表11]。

AKYNZEO可於餐前或餐後服用。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏

病人接受palonosetron(此為AKYNZEO的有效成分之一)治療時曾有過敏反應包括全身性過敏反應(anaphylaxis)的通報，無論是否已知會對其他5-HT₃受體拮抗劑產生過敏反應。

5.1.2 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。

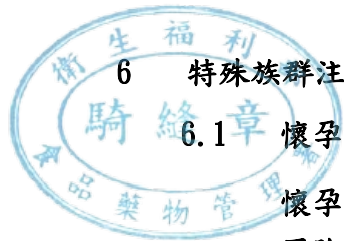
單獨過量使用另一個5-HT₃受體拮抗劑，也曾發生血清素症候群

(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）；癲癇；有或沒有胃腸道症狀（例如，噁心，嘔吐，腹瀉）。

病人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，應停用AKYNZEO並開始支持療法。病人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 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕分級C

風險摘要

AKYNZEO使用在孕婦的資料有限，不足以判定藥物引起不良發育結果的風險。

在netupitant的動物生殖研究中，於胎兒器官形成階段，每日口服投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，每日口服投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口服投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(請參閱資料)。

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(請參閱資料)。

根據來自netupitant的動物研究數據，應向孕婦說明對胎兒的潛在風險。

目前尚不清楚本品適用族群發生重大先天缺陷和流產的背景風險估計值。

所有懷孕都有發生先天缺陷、流產或其他不良後果的背景風險。在美國一般族群中，臨床確認懷孕者之重大先天缺陷和流產的背景風險估計值分別為2%至4%和15%至20%。

資料

動物資料

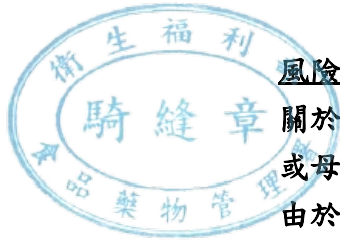
Netupitant

於胎兒器官生成階段每日口服投予大鼠netupitant最高至劑量30mg/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口服投予大白兔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腳掌的位置異常，以及胸骨節沾黏。每日給予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口服投予母鼠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。

Palonosetron

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。

6.2 哺乳



風險摘要

關於netupitant或palonosetron是否會進入人體乳汁中，以及是否會對哺乳嬰兒或母乳產量造成影響，目前沒有資料。

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[請參閱臨床前安全性資料(10.3)]，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。

6.4 小兒

AKYNZEO的安全性與有效性在未滿18歲病人尚未建立。

6.5 老年人

在於臨床研究中接受AKYNZEO膠囊治療的1169名成人癌症病人中，18%年齡為65歲以上，2%年齡為75歲以上。老年與較年輕病人的不良反應性質與頻率近似。已有比較AKYNZEO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[請參閱臨床試驗資料(12)]。在以接受cisplatin化療病人進行的研究1中，未滿65歲病人有115名接受AKYNZEO治療，116名接受palonosetron單一藥物治療。65歲以上病人有20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化療病人所進行的研究2中，未滿65歲病人有608名接受AKYNZEO治療，602名接受palonosetron單一藥物治療。65歲以上病人有116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。在延遲期內，< 65歲病人的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人群組(67%)。

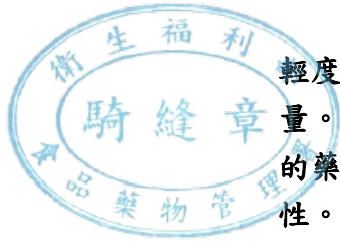
整體而言，由於老年病人發生肝、腎或心臟功能不全、同時具有其他疾病或使用其他藥物的頻率較高，因此，應謹慎用藥。

6.6 肝功能不全

輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh分數5至8)病人無需調整AKYNZEO劑量。

AKYNZEO使用於重度肝功能不全(Child-Pugh分數大於9)病人的資料有限，重度肝功能不全病人應避免使用AKYNZEO。[請參閱過量(9)、藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全



輕度至中度腎功能不全(肌酸酐清除率30至60 mL/min)病人無需調整AKYNZEO劑量。儘管重度腎功能不全(肌酸酐清除率<30 mL/min)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人研究netupitant的藥動學與安全性。尚未針對需要血液透析的末期腎病人研究netupitant與palonosetron的藥動學。重度腎功能不全或末期腎病人應避免使用AKYNZEO [請參閱藥物動力學特性(11)]。

7 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

Netupitant是一種CYP3A4中效抑制劑。

病人合併投予主要由CYP3A4代謝的藥物時，應謹慎使用AKYNZEO。

口服單一劑量netupitant 300毫克會顯著抑制CYP3A4達6天，若可能，避免同時使用CYP3A4受質藥物達一周，若無法避免併用，考慮降低CYP3A4受質藥物的劑量。

Dexamethasone

口服單一劑量netupitant 300毫克，在第2天和第4天併用的dexamethasone之全身性曝藥量增加二倍以上。

以較低劑量的dexamethasone併用AKYNZEO [請參閱用法用量(3)、藥物動力學特性(11)]。

併用AKYNZEO時降低dexamethasone的劑量 [請參閱用法用量(3)、藥物動力學特性(11)]。

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 [請參閱藥物動力學特性(11)]。

化療藥物

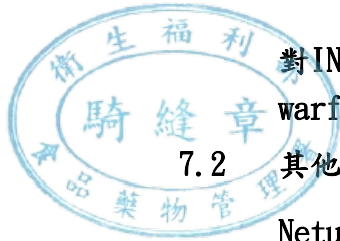
與AKYNZEO併用時，可能會增加由CYP3A4代謝之化療藥物的全身性曝藥量。已知由CYP3A4代謝的化療藥物包括docetaxel、paclitaxel、etoposide、irinotecan、cyclophosphamide、ifosfamide、imatinib、vinorelbine、vinblastine與vincristine [請參閱藥物動力學特性(11)]。建議病人應謹慎接受主要由CYP3A4代謝的化療藥物，並監測化療相關不良反應。

口服避孕藥

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 [請參閱藥物動力學特性(11)]。

Warfarin

儘管預期靜脈投予AKYNZEO與warfarin併用不會顯著增加活性鏡像異構物S-warfarin (CYP2C9受質) 的全身曝藥量，尚未研究AKYNZEO注射劑和AKYNZEO膠囊



對INR和凝血酶原時間的影響。併用AKYNZEO時，監測INR，並根據需要調整warfarin劑量，以維持INR目標值範圍。

7.2 其他藥物對於AKYNZEO的作用

Netupitant主要由CYP3A4代謝，Palonosetron主要由CYP2D6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)的病人應避免併用AKYNZEO。強效CYP3A誘導劑會顯著降低netupitant成分的血漿濃度，而降低AKYNZEO的療效[請參閱藥物動力學特性(11)]。

CYP3A4抑制劑

AKYNZEO併用強效CYP3A4抑制劑(例如：ketoconazole)時會增加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[請參閱藥物動力學特性 (11)]。

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)，若症狀發生，停用AKYNZEO並開始支持性療法[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床上顯著不良反應在本仿單的其他章節有詳細說明：

- 過敏反應[請參閱警語及注意事項 (5.1.1)]
- 血清素症候群[請參閱警語及注意事項 (5.1.2)]

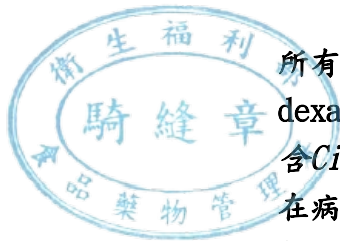
8.2 臨床試驗經驗

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另一種藥物的臨床試驗不良反應率，且可能無法反應實務中觀察到的比例。

AKYNZEO膠囊

已於臨床試驗中以1538名癌症病人與健康受試者評估AKYNZEO膠囊的整體安全性。

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名癌症病人的AKYNZEO曝藥量[請參閱臨床試驗資料(12)]，包括782名病人接受AKYNZEO至少4個週期與321名病人接受至少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。



所有病人於每個化療週期開始前1小時口服單一劑量AKYNZEO。所有研究均以 dexamethasone合併AKYNZEO [請參閱臨床試驗資料(12)]，表9 與表 11]。

含Cisplatin高致吐性化療

在病人接受含cisplatin高致吐性化療的一項單一週期研究中，有136名病人接受 AKYNZEO治療。

表1所示為通報發生率至少3%且AKYNZEO發生率高於單獨給予palonosetron時的不良反應。

表1：接受AKYNZEO膠囊與含Cisplatin高致吐性化療(第1週期)癌症病人有 $\geq 3\%$ 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

在病人接受含anthracycline與cyclophosphamide化療的研究中，有725名病人於第1週期接受AKYNZEO膠囊治療，其中635名病人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 所示為第1週期內通報發生率至少3%，且AKYNZEO膠囊發生率高於單獨給予 palonosetron時的不良反應。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膠囊與含Anthracycline類與Cyclophosphamide化療(第1週期)癌症病人有 $\geq 3\%$ 發生的不良反應

不良反應	AKYNZEO膠囊 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膠囊與口服palonosetron的二項試驗中，二組均曾通報同時發生轉胺酶升高至大於三倍正常上限值與總膽紅素升高，且這些升高的頻率在治療組間表現近似。請參閱表3。

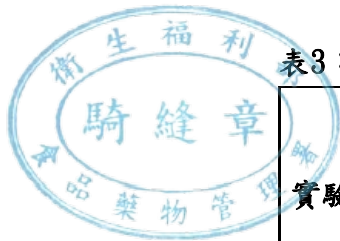


表3：肝功能實驗室數據異常

實驗室數據變化	AKYNZEO膠囊 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%)

ULN = 正常上限值(upper limit of normal)

在以412名病人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)病人的AKYNZEO膠囊 (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胺酶升高至大於三倍正常上限值與總膽紅素升高。

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 ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$)化療的癌症病人比較口服palonosetron 0.5 mg與靜脈輸注palonosetron 0.25 mg，靜脈輸注palonosetron組的二名病人(0.5%；2/369)同時發生轉胺酶與總膽紅素升高。兩者均未發生轉胺酶升高至大於10倍正常上限值。

9 過量

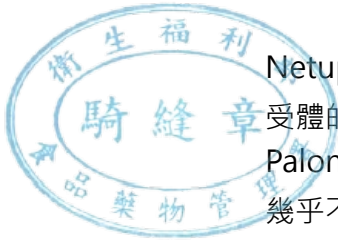
AKYNZEO藥物過量時，應停用並提供一般支持性治療與監測。由於AKYNZEO具有止吐活性，可能無法有效以藥物引起嘔吐。未進行透析研究；由於分布體積大，可能無法以透析有效治療AKYNZEO藥物過量。

在一項劑量範圍研究中，共有33名成人癌症病人口服palonosetron 90 $\mu\text{g/kg}$ (約為AKYNZEO膠囊建議劑量的12倍)，其不良反應發生率與較低劑量組別相似。

49名健康受試者口服投予netupitant單一劑量600 mg(約為AKYNZEO膠囊建議劑量的2倍)，其不良反應發生率與癌症病人與健康受試者接受較低劑量netupitant時所觀察到的相似。

10 藥理特性

10.1 作用機轉



Netupitant為一種人體物質P (human substance P) /神經激肽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噁心與嘔吐，尤其是在使用特定藥物，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鉻細胞釋放血清素，進而引起噁心與嘔吐，血清素隨後活化位於迷走神經傳入纖維的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活化速激肽(tachykinin)家族的神經激肽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。

10.2 藥效藥理特性

NK₁受體的佔有率

已有一項人體正子攝影(PET)研究測量了netupitant的受體佔有率。已證實netupitant可通過血腦障壁，口服投予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

口服投予單一劑量netupitant 600 mg(AKYNZEO建議劑量的2倍)和palonosetron 1.5mg (AKYNZEO建議劑量的3倍) 並未造成QTc間隔延長至臨床顯著程度。

10.3 臨床前安全性資料

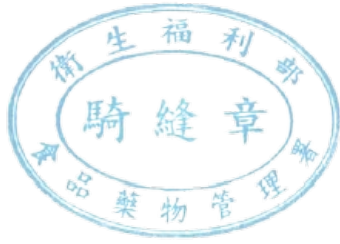
10.3.1 致癌作用、致突變作用、生殖能力缺損

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內大鼠微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鉻細胞瘤發生率以及良性與惡性嗜鉻細胞瘤總發生率增加，並且使胰島細胞腺瘤發生率、腺瘤與惡性腫瘤總發生率以及垂體腺瘤發生率增加。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C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。

11 藥物動力學特性

Netupitant 及 Palonosetron

吸收

健康受試者及病人口服投予單一劑量AKYNZEO膠囊，給藥後1小時內測得netupitant及palonosetron，並且約在4至5小時達到最高血中濃度 (C_{max}) (表4)。

表4在健康受試者及病人口服投予單一劑量AKYNZEO 後netupitant及palonosetron的全身性暴露量。

參數	族群	平均值 (CV%)	
		Netupitant	Palonosetron
AUC _{inf} (ng·h/mL)	健康受試者	14,402 (51)	56.7 (33)
	病人	17,365 (39)	58.3 (50)
C _{max} (ng/mL)	健康受試者	434 (56)	1.53 (25)
	病人	496 (49)	0.95 (35)
t _{max} (h) ¹	健康受試者	5 (2 to 12)	5 (1 to 12)
	病人	4 (2 to 8)	5 (1 to 12)

¹中位數 (最小值-最大值) ; ²CV : 變異係數; AUC_{inf}:從零到無限大的血漿濃度-時間曲線下總面積; t_{max}:達到最高濃度的時間

口服投予後，palonosetron的絕對生體可用率約為97%。

當餐後投予AKYNZEO膠囊時，netupitant與palonosetron全身性暴露量與空腹給藥時相似。

癌症病人於化療(docetaxel、etoposide或cyclophosphamide)前1小時投予單一劑量AKYNZEO膠囊時，其netupitant及其代謝物之C_{max}與AUC_{inf}(從零到無限大的血漿濃度-時間曲線下的面積)與健康受試者相似。癌症病人的palonosetron平均C_{max}與AUC_{inf}與健康受試者相似。

單獨使用或合併口服netupitant 450 mg與口服palonosetron 0.75 mg(AKYNZEO膠囊建議劑量的1.5倍)時，未顯著改變netupitant與palonosetron的藥動學。

劑量比例(*dose proportionality*)

Netupitant

當口服投予netupitant劑量從10mg(AKYNZEO膠囊建議劑量的3%)增加到300mg時，增加的全身性暴露量較劑量比例高 (劑量增加30倍時AUC_{inf}增加108倍)。

當netupitant劑量從300mg增加到450mg(AKYNZEO膠囊建議劑量的1.5倍)時，增加的全身性

曝藥量符合劑量比例。

Palonosetron:

健康受試者以緩衝溶液口服palonosetron單一劑量0.25 mg至6.8 mg(AKYNZEO膠囊建議劑量的0.5至13.6倍)後，其平均 C_{max} 與 AUC_{inf} 表現出符合劑量比例。

分布

在口服投予單一劑量AKYNZEO膠囊後，netupitant及palonosetron廣泛分布於全身(表5)

表5 健康受試者及癌症病人口服投予單一劑量AKYNZEO膠囊後之分布體積(V_z/F)及體外蛋白質結合

參數	族群	平均值($CV\%$)	
		Netupitant	Palonosetron
$V_z/F(L)$	健康受試者	3314 (53)	586 (33)
	病人	1982 (46)	663 (24)
血漿蛋白質結合	體外試驗	Netupitant: > 99.5% ^a 主要代謝物: > 97% ^b	62%

a濃度範圍10至1300 ng/mL; b濃度範圍100至200 ng/mL; ^cCV:變異係數

排除-Netupitant

口服單一劑量AKYNZEO膠囊後，Netupitant以多重指數(multi-exponential)的方式自身體排除，在健康受試者之擬似排除半衰期(apparent elimination half-life)平均值± SD為 96 ± 59 小時，在癌症病人為 80 ± 29 小時。在健康受試者之預估全身廓清率estimated systemic clearance (CL/F)平均值± SD為 26.3 ± 12.5 L/h，在癌症病人為 20.3 ± 9.2 L/h。

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；氮端氧化衍生物M2；與羥基甲基化衍生物M3。主要是經由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/神經激肽1 (NK1)受體結合。代謝物M1、M2與M3的平均 AUC_{inf} 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。

排泄

口服單一劑量 $[^{14}C]$ -netupitant後，於給藥後120小時內在尿液與糞便中測得約半數的給藥放射性。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。

排除- Palonosetron

口服投予AKYNZEO膠囊後，健康受試者及癌症病人之palonosetron半衰期平均值± SD分別為 44 ± 15 小時及 50 ± 16 小時。而全身廓清率(CL/F)平均值± SD則分別為 9.6 ± 2.7 L/h及 10.0 ± 3.4 L/h。

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受體拮抗活性。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(例如,C_{max}, AUC_{inf}, CL, CLR, Vz and t_{1/2})差異。

排泄

六名健康受試者在口服單一劑量[¹⁴C]-palonosetron 0.75 mg(約為AKYNZEO膠囊建議劑量的1.5倍)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原型含量約佔投予劑量的40%。

特定族群

老年病人

在接受AKYNZEO膠囊的癌症病人中，群體PK分析顯示年齡(範圍在29至75歲間)並未影響netupitant或palonosetron的藥動學。健康老年受試者(> 65歲)的netupitant平均AUC_{inf}與C_{max}分別較健康年輕成人(22-45歲)高出25%與36%，palonosetron則分別高出37%與10%。在老年受試者中增加的netupitant全身暴露量，在臨床上不認為是顯著的。

女性及男性病人

在一項投予AKYNZEO膠囊的匯集分析資料中，女性的netupitant C_{max}高於男性35%，而男性與女性間的AUC_{inf}則近似。女性受試者的palonosetron平均AUC_{inf}較男性高出35%，平均C_{max}則高出26%。

腎功能不全病人

在一項族群PK分析中，癌症病人的netupitant藥動學資料並未顯著受到輕度與中度腎功能不全(肌酸酐清除率30至60mL/min)的影響。尚未針對重度腎功能不全(肌酸酐清除率<30 mL/min)病人進行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，重度腎功能不全病人的palonosetron總全身暴露量高於健康受試者約28%。尚未針對末期腎病(未透析時肌酸酐清除率<15mL/min)受試者研究palonosetron或netupitant的藥動學資料。(請參見特殊族群注意事項6.7節)

肝功能不全病人

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)的肝功能不全病人口服單一劑量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人的netupitant平均AUC_{inf}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人的palonosetron平均AUC_{inf}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病人的netupitant與palonosetron藥動學資料。因此，資料過於有限，無法做出結論。(請參見特殊族群注意事項6.6節)

藥物交互作用：

Netupitant及/或Palonosetron與其他藥物的作用

CYP3A4

體外研究已證實netupitant及其代謝物M1為CYP3A4的抑制劑。一項體內研究已證實netupitant為CYP3A4的中效抑制劑。

Dexamethasone

在健康受試者口服投予單一劑量AKYNZEO膠囊併用CYP3A4受質dexamethasone(第1日12 mg，隨後第2,3,4,6,8日及第10日每日一次投予8 mg)，增加dexamethasone的血漿濃度達6天(表6)

表6在健康受試者口服投予單一劑量AKYNZEO膠囊(第1日)對併用dexamethasone (CYP3A4受質)暴露量的影響

Dexamethasone 變化%							
第1日		第4日		第6日		第8日	
C_{max}	AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}	C_{max}	AUC_{0-t}
2% ↓	58% ↑	54% ↑	139% ↑	29% ↑	49% ↑	7% ↑	20% ↑

**交互作用藥品dexamethasone在第1日與AKYNZEO併用時投予(dexamethasone 12 mg)，在第2,3,4,6,8日及第10日單獨投予(dexamethasone 8 mg); AUC_{0-t} : 在第1,4,6及第8日dexamethasone給藥後從測量的初始時間點(0)到測量的最後時間點(t)的濃度 - 時間曲線下面積

↑ = 升高; ↓ = 降低

Midazolam

併用netupitant 300mg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%。(參見7.1節交互作用)。

化療藥物(docetaxel、etoposide、cyclophosphamide)

癌症病人以靜脈投予由CYP3A4代謝之化療藥物且併用AKYNZEO膠囊時，全身性暴藥量高於併用palonosetron單一藥物治療時(參見表7)。

表7 癌症病人口服單一劑量AKYNZEO對併用由CYP3A4代謝之化療藥物全身性暴藥量之影響。

併用化療藥物 ^a	化療藥物併用AKYNZEO膠囊相較併用palonosetron時全身性暴藥量之變化	
	AUC_{0-t} ^b	C_{max}
Docetaxel 75 to 100 mg/m ²	35% ↑	49% ↑
Etoposide 35 to 100 mg/m ²	28% ↑	10% ↑
Cyclophosphamide 500 to 1000mg/m ²	20% ↑	27% ↑

^a 口服單一劑量AKYNZEO後相較併用palonosetron單一藥物

^b AUC_{0-t} : 從測量的初始時間點(0)到測量的最後時間點(t)的濃度 - 時間曲線下面積

↑ = 升高; ↓ = 降低

當AKYNZEO膠囊併用docetaxel時，palonosetron的平均AUC_{inf}約較併用etoposide或

cyclophosphamide時高出65%，而netupitant平均AUC_{inf}則在接受docetaxel、etoposide或cyclophosphamide的群組間表現近似(參見7.1節交互作用)。

Erythromycin

併用erythromycin 500 mg與netupitant 300 mg時，erythromycin的全身性暴藥量變化極大，且erythromycin的平均C_{max}與AUC_{inf}分別增加92%與56%。此暴藥量變化臨床上不顯著。

口服避孕藥

單一劑量AKYNZEO膠囊合併口服單一劑量ethinyl estradiol 60mcg與levonorgestrel 300mcg時，顯示無影響C_{max}，levonorgestrel的AUC_{0-t}增加46%。ethinyl estradiol之C_{max}及AUC_{0-t}分別增加5%及16%。此暴藥量變化臨床上不顯著。(參見7.1節交互作用)。

其他 CYP P450 酵素

依據體外研究，netupitant及其代謝物在口服AKYNZEO臨床劑量時不太可能會因抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19與CYP2D6而產生體內藥物間交互作用。Netupitant及其代謝物M1、M2與M3並非CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19與CYP3A4的誘導劑。

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。

運輸蛋白- P-gp 及 BCRP

依據體外研究，netupitant為一種P-醣蛋白(P-gp)與乳癌抗藥性蛋白 (Breast Cancer Resistance Protein，簡稱BCRP) 運輸蛋白的抑制劑。AKYNZEO 膠囊不太可能和運輸蛋白基質產生體內交互作用。

Digoxin-P-gp受質

併用口服netupitant 450 mg(AKYNZEO膠囊建議劑量的1.5倍)並未顯著影響口服digoxin此種P-gp受質在穩定態的全身性暴藥量(在穩定態AUC₀₋₂₄升高4%)與尿液排除(升高2%)。預期AKYNZEO膠囊或注射劑併用digoxin不會影響digoxin的全身性暴藥量。

其他運輸蛋白

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產生體內藥物間交互作用。

Netupitant及/或 Palonosetron與其他藥物交互作用

netupitant非P-gp之受質，然而代謝物M2為P-gp之受質，Netupitant及palonosetron為CYP3A4之受質。

口服單一劑量AKYNZEO膠囊併用強效CYP3A4抑制劑如ketoconazole或強效CYP3A4誘導劑如rifampin，臨床上顯著影響netupitant之暴藥量，但不影響palonosetron(表8)

表8 在健康受試者口服單一劑量AKYNZEO併用強效CYP3A4抑制劑或強效CYP3A4誘導劑，netupitant及palonosetron全身性暴藥量之變化。

併用藥物 ^a	Netupitant ^b		Palonosetron ^b	
	AUC _{inf}	C _{max}	AUC _{inf}	C _{max}
強效CYP3A4抑制劑				



Ketoconazole 400 mg 每日1次 達12日	140% ↑	25% ↑	10% ↑	15% ↑
強效CYP3A4誘導劑				
Rifampin 600 mg 每日1次達17日	62% ↓	82% ↓	19% ↓	15% ↓

a口服單一劑量AKYNZEO

b AUC_{inf}及C_{max}之幾何平均值

↑ = 升高; ↓ = 降低

12 臨床試驗資料

研究1

在一項以694名病人進行的多中心、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 = 75mg/m²)癌症病人口服單一劑量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膠囊(netupitant 300mg與palonosetron 0.5mg)的病人與136名口服palonosetron 0.5 mg的病人評估AKYNZEO的療效。表9 提供關於AKYNZEO與palonosetron組的治療療程摘要。

表9 研究1的口服止吐治療療程

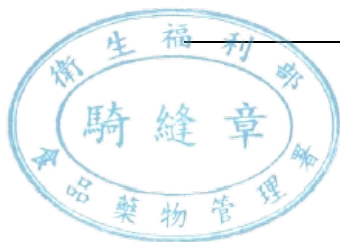
治療療程	第1日	第2至第4日
AKYNZEO	AKYNZEO膠囊 300 mg neupitant/ 0.5 mg palonosetron Dexamethasone 12 mg	Dexamethasone 8 mg 每日一次
Palonosetron	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	Dexamethasone 8 mg 每日2次

在接受AKYNZEO的135名病人中，43%為女性，所有病人均為白種人。年齡範圍自19至77歲，年齡中位數為53歲。

在研究期間，AKYNZEO組135名接受治療的病人有86%除計畫書規定的cisplatin外，也合併接受化療藥物。最常用化療藥物與治療病人比例為cyclophosphamide (34%)、fluorouracil (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小時內(全程期) CR。表10提供關於本研究的重要結果摘要。

表10：依據治療組與時期表示的研究1反應病人比例



AKYNZEO膠囊: 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron n N=135	Palonosetron 0.5 mg N=136		
%	%		p值*
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值。

†延遲期：Cisplatin治療後25至120小時。

‡急性期：Cisplatin治療後0至24小時。

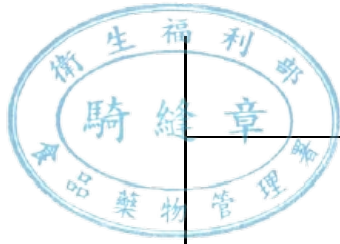
§全程期：Cisplatin治療後0至120小時。

研究2 (NCT01339260)

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人比較口服單一劑量AKYNZEO與口服單一劑量palonosetron 0.5 mg的療效與安全性(研究2)。所有病人均口服單一劑量dexamethasone。表11提供關於AKYNZEO與palonosetron組的治療療程摘要。

表11：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膠囊 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron Dexamethason	無止吐治療



	e 12 mg	
Palonosetron	Palonosetron 0.5 mg Dexamethasone 20 mg	無止吐治療

完成第1週期後，病人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人重複連續週期次數的限制。

共將1455名病人隨機分配至AKYNZEO組或palonosetron組。共有1450名病人(AKYNZEO n = 725 ; palonosetron n = 725)接受研究藥物；其中，1438名病人(99%)完成第1週期，1286名病人(88%)繼續進行多重週期延伸期的治療。共有907名病人(62%)完成多重週期延伸期最長八個治療週期的治療。

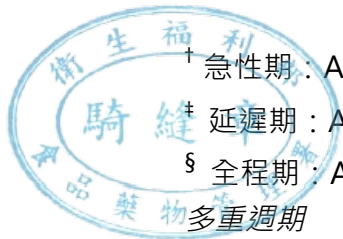
在接受AKYNZEO的725名病人中，711名(98%)為女性；79%為白種人；14%為亞洲人，6%為西班牙人，< 1%為黑人或其他。年齡範圍自22至79歲，年齡中位數為54歲。共有724名病人(99.9%)接受cyclophosphamide的治療。所有病人均另外接受doxorubicin (68%)或epirubicin (32%)的治療。

在第一週期期間，接受AKYNZEO的725名病人中有32%除計畫書制定的療程外，也合併接受化學藥物治療，最常用的化療藥物為fluorouracil (28%)與docetaxel (3%)。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12為研究2的重要結果摘要。

表12:依據治療組與時期列出的研究2第1週期之反應病人比例

	AKYNZEO膠囊 300 mg netupitant/ 0.5 mg palonosetron N=724	Palonosetron 0.5 mg N=725	
	%	%	p值*
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值。



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

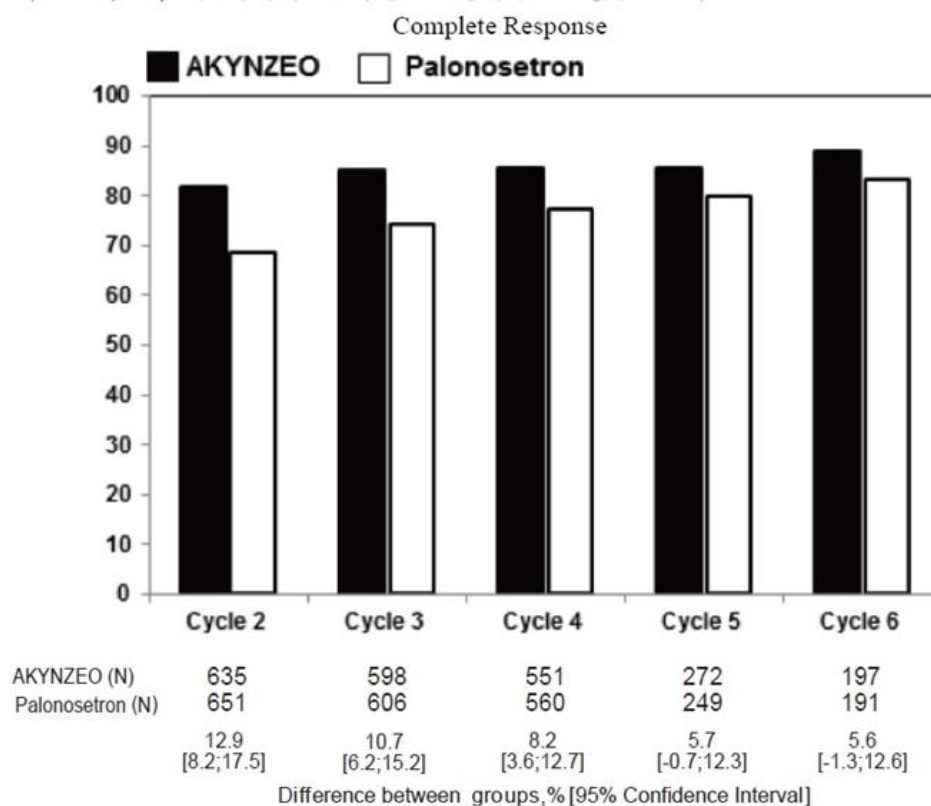
‡ 延遲期：Anthracycline與cyclophosphamide療程後25至120小時。

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

多重週期

病人繼續進入多重週期延伸期，另外接受最多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人比例。於第6週期後接受治療的病人人數有限。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人在重複週期間維持了AKYNZEO的止吐活性。

圖1：依據治療組與週期列出的研究2延遲期完全反應病人比例



也曾進行其他臨床試驗(研究3與研究4)來支持AKYNZEO的療效。

研究3(NCT01376297)

在另一項研究中，以進行初次與重複週期化療(包括carboplatin、cisplatin、oxaliplatin與doxorubicin療程)的309名病人給予AKYNZEO；所有週期期間均維持療效。

研究4(NCT01363479)

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 ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$)化療的癌症病人比較口服單一劑量 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名病人(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小時內(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%的病人於急性期達到CR，相較之下，靜脈投予palonosetron組為86.2%，差異為3.2% (99%CI：-2.7%至9.2%)。由於CR病人比例差異的雙尾99%CI下限大於(即：較接近零)事先制定的不劣性臨界值-15%，因此，證明口服palonosetron相較於靜脈投予palonosetron的不劣性。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔盒裝

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

儲存於溫度25°C以下

允許短期儲存於15~30°C (59~86°F) 。

製造廠

中間產品製造廠:CATALENT
PHARMA SOLUTIONS, LLC.

2725 SCHERER DRIVE, ST. PETERSBURG FL 33716-1016 USA

中間產品及最終成品製造
廠:HELSINN BIREX
PHARMACEUTICALS LTD.

DAMASTOWN MULHUDDART, DUBLIN 15, IRELAND

藥商

和聯生技藥業股份有限公司

台北市敦化北路 3 1 1 號 5 樓