

26A030

340806653

止敏吐[®] 膠囊

EMEND[®] Capsules

(aprepitant, MSD)

WPC-EMD-C-112004

EMD-HK/TAI-2005-0191

本藥須由醫師處方使用

80 公絲 衛署藥輸字第 023985 號

125 公絲 衛署藥輸字第 023986 號



治療分類

EMEND[®] (aprepitant, MSD) 是一種 substance P neurokinin 1 (NK₁) 之受體拮抗劑。

臨床藥理學

作用機轉

Aprepitant 具有獨特的作用模式；其對人類 substance P neurokinin 1 (NK₁) 的接受體，具有選擇性與高度親合力的拮抗劑。經由相對篩選檢驗法 (counter-screening assay) 顯示與其他酵素、轉運物質 (transporter)、離子通道 (ion channel) 以及現行化療引起的噁心和嘔吐 (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) 療法之標的受體包括多巴胺 (dopamine) 與血清素 (serotonin) 的受體等比較之下，aprepitant 對 NK₁ 的選擇性至少高 3,000 倍以上。

臨床前研究顯示，NK₁-受體拮抗劑可以藉由中樞作用，抑制由細胞毒性類化療藥物 (例如：cisplatin) 所引起的嘔吐。臨床前研究與人體正子放射斷層掃描 (Positron Emission Tomography, PET) 的結果顯示，aprepitant 可以穿透進入腦部，並佔據腦部的 NK₁ 受體。臨床前研究顯示，aprepitant 對中樞系統的作用時間很長，可以抑制 cisplatin 引起的急性期與延遲期的嘔吐，並可增強具止吐作用的 5-HT₃-受體拮抗劑 ondansetron 與皮質類固醇 dexamethasone 等對 cisplatin 所引起的嘔吐的抑制作用。

藥動學 (Pharmacokinetics)

吸收

Aprepitant 的平均絕對口服生體可用率 (mean absolute oral bioavailability) 大約為 60 至 65%，而 aprepitant 的平均最高血中濃度 (C_{max}) 大約出現在服藥 4 小時後 (T_{max})。

Aprepitant 膠囊與標準早餐一起服用時，對 aprepitant 口服生體可用率，在臨床上沒有明顯的影響。

在臨床劑量範圍內，aprepitant 的藥物動力學呈現非線性的關係。健康年輕成人在飲食後服用 aprepitant 單一劑量，在 80 mg 至 125 mg 劑量範圍，其 AUC_{0-∞} 的增加比用藥劑量增加比例高出 26%。

於第一天口服一次 125 mg 的 EMEND，並於第二、第三天各服用一次 80 mg 的情況下，第一天與第三天的 AUC_{0-24hr} 分別約為 19.5 mcg·hr/mL 與 20.1 mcg·hr/mL。平均最高血中濃度 (C_{max}) 大約會在服藥後 4 小時 (T_{max}) 達到，第一天與第三天的 C_{max} 分別為 1.5 mcg/mL 與 1.4 mcg/mL。

分佈

Aprepitant 與血漿蛋白結合率大於 95%。穩定狀態下，人體的擬似分佈體積 (apparent volume of distribution at steady state, V_{d,ss}) 的幾何平均值約為 66 公升。

Aprepitant 可以透過大鼠的胎盤，以及大鼠與白鼯的血腦障壁。正子放射斷層掃描 (PET) 研究顯示，aprepitant 可以透過人體的血腦障壁 (參見「臨床藥理及作用機轉」)。

代謝

Aprepitant 會受到廣泛的代謝作用。健康年輕的成人，口服單一劑量 [¹⁴C]-aprepitant 300 mg 後 72 小時，血漿中的放射性大約有 24% 是來自 aprepitant，顯示血漿中存在相當程度的代謝產物。人體血漿中曾找到七種弱活性的 aprepitant 代謝產物。

Aprepitant 的代謝大部分是藉由 morpholine 環及其側鏈的氧化作用。使用人體肝臟微粒體 (microsomes) 的體外研究顯示，aprepitant 主要藉由 CYP3A4 酵素代謝，有少部分是由 CYP1A2 與 CYP2C19 代謝，並不經由 CYP2D6、CYP2C9 或 CYP2E1 代謝。

排除

Aprepitant主要是經由代謝作用來排除，而不是經由腎臟排除。健康的受試者在使用單一劑量的 $[^{14}\text{C}]$ -aprepitant 300 mg後，只有5%的放射性出現在尿液中；在糞便中的則有86%。

Aprepitant的擬似血漿清除率(apparent plasma clearance)大約在60至84 mL/min的範圍內。擬似末端清除半衰期(apparent terminal half-life)大約在9到13個小時之間。

病患特性

性別

使用單一劑量的EMEND 125 mg之後，女性的aprepitant C_{\max} 比男性的高出16%。女性的aprepitant半衰期則比男性的低25%，而他們的 T_{\max} 則大致出現在相同時間。這些差異並不具臨床意義，所以不須依性別來調整EMEND的劑量。

老年人

第一天口服單一劑量的EMEND 125 mg，並於第二天到第五天每天服用一次80 mg之後，與年輕成人相比，第一天時，老年人(≥ 65 歲)的aprepitant的 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 高出21%，第五天時則高出36%。至於 C_{\max} ，第一天老年人比年輕成人高出10%，第五天時則高出24%。這些差異並不具臨床意義，所以對老年患者不須調整EMEND劑量。

小兒科

尚未對十八歲以下病患進行EMEND藥動學的研究。

種族

口服單一劑量的EMEND 125 mg之後，西班牙裔受試者的 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 分別比高加索裔與黑人高出約25%及29%， C_{\max} 則分別高出22%及31%。這些差異並不具臨床意義，所以不須依種族來調整EMEND的劑量。

肝功能不全

輕度至中度肝功能不全患者對EMEND的耐受性良好。第一天口服單一劑量的EMEND 125 mg，並於第二天和第三天每天服用一次80 mg之後，輕度肝功能不全病患(Child-Pugh 分數從5到6)，第一天和第三天的aprepitant $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ ，分別比接受同樣療程的健康受試者的低11%與36%。而中度肝功能不全病患(Child-Pugh分數從7到9)，第一天和第三天的aprepitant $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ ，則分別比接受同樣療程的健康受試者高出10%與18%。這些 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 的差異並不具臨床意義，所以對輕度與中度肝功能不全患者不須調整EMEND的劑量。沒有針對重度肝功能不全病患(Child-Pugh 分數大於9)的臨床或藥物動力學資料。

腎功能不全

曾給嚴重腎功能不全的患者(肌酸酐廓清率 $\text{CrCl} < 30$ mL/min)以及需洗腎的末期腎病(End Stage Renal Disease, ESRD)患者服用單一劑量的EMEND 240 mg。

嚴重腎功能不全患者的total aprepitant(含自由態及與蛋白質結合態)的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 比健康受試者低21%、 C_{\max} 則較低32%。需洗腎的末期腎病患者的total aprepitant的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 降低42%、 C_{\max} 則降低32%。由於腎病患者體內與蛋白質結合的aprepitant量的減少有限，與健康受試者相比，腎功能不全患者體內具有藥物活性的自由態藥物的AUC，並不會受到很大的影響。用藥後4或48小時進行洗腎，對aprepitant的藥物動力學並沒有顯著的影響；少於0.2%劑量會出現在透析液(dialysate)中。

對嚴重腎功能不全患者以及需洗腎的末期腎病(ESRD)患者均不須調整EMEND的劑量。

臨床研究

控制良好的臨床研究顯示，口服投予EMEND，並合併使用ondansetron及dexamethasone，可預防高致吐性及中致吐性癌症化學療法所引起的急性與延遲性噁心及嘔吐反應。

高致吐性癌症化學療法

在2項多中心、隨機、平行、雙盲的對照性臨床研究中，研究人員共針對1094位接受含有cisplatin ≥ 70 mg/m²之化學療法治療的患者比較aprepitant療程與標準療程的治療效果。其中有些患者也額外接受如gemcitabine、etoposide、fluorouracil、

vinorelbine tartrate、doxorubicin、cyclophosphamide、paclitaxel或docetaxel等化學治療劑的治療。Aprepitant療程包括於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用80 mg，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用dexamethasone 12 mg，再於第2至4天每天服用一次dexamethasone 8 mg。標準療程則包括使用安慰劑，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用dexamethasone 20 mg，再於第2至4天每天服用兩次dexamethasone 8 mg。

研究人員針對EMEND於第1化療週期之急性期(使用cisplatin治療後0至24小時)、延遲期(使用cisplatin治療後25至120小時)與整體治療期間(使用cisplatin治療後0至120小時)的止吐作用進行評估。療效的評估係依據下列標準的綜合評估結果：

- 完全反應(其定義為無任何嘔吐反應，且未使用任何救援療法)。
 - 完全保護(其定義為無任何嘔吐反應、未使用任何救援療法、且最大噁心反應視覺類比量表[VAS]分數 < 25 mm)。
 - 噁心及嘔吐反應對日常生活的影響(功能生活指數－嘔吐[FLIE]總分 > 108)。
- 另外也依據下列個別療效評估標準來評估療效：
- 無任何嘔吐反應(其定義為無任何嘔吐反應，但不論是否使用救援療法)。
 - 無任何明顯噁心反應(最高VAS < 25 mm)。

研究人員分別針對個別研究的結果以及兩項研究的綜合結果進行評估。整合分析後所獲得的主要研究結果摘錄於表1。

表1
接受高致吐性化學療法治療者中的病患比例，
依治療組別與治療期別列表－第1化療週期

| 綜合評估標準 | Aprepitant療程* (N = 521) [†] % | 標準療程** (N = 524) [†] % | P值 |
|--|--|---------------------------------------|--------|
| 完全反應(無任何嘔吐反應，且未使用任何救援療法) | | | |
| 整體治療期間 [‡] | 67.7 | 47.8 | <0.001 |
| 急性期 [§] | 86.0 | 73.2 | <0.001 |
| 延遲期 | 71.5 | 51.2 | <0.001 |
| 完全保護(無任何嘔吐反應、未使用任何救援療法、且最高噁心反應VAS[†] < 25 mm) | | | |
| 整體治療期間 | 59.5 | 44.9 | <0.001 |
| 急性期 | 82.4 | 69.6 | <0.001 |
| 延遲期 | 63.7 | 47.8 | <0.001 |
| 對日常生活無任何影響(功能生活指數－嘔吐 [FLIE] 總分 > 108) | | | |
| 整體治療期間 | 74.4 | 63.9 | <0.001 |
| 個別評估標準 | | | |
| 無任何嘔吐反應(無任何嘔吐反應，但不論是否使用救援療法) | | | |
| 整體治療期間 | 71.9 | 49.7 | <0.001 |
| 急性期 | 86.8 | 74.0 | <0.001 |
| 延遲期 | 76.2 | 53.5 | <0.001 |
| 無任何明顯噁心反應(最高VAS < 25 mm) | | | |
| 整體治療期間 | 72.1 | 64.9 | 0.014 |
| 延遲期 | 74.0 | 66.9 | 0.013 |

* Aprepitant療程：於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用一次 80 mg，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用dexamethasone 12 mg，再於第2至4天每天服用一次 dexamethasone 8 mg。

** 標準療程：使用安慰劑，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用dexamethasone 20 mg，再於第2至4天每天服用兩次dexamethasone 8 mg。

† N：接受研究藥物cisplatin治療且至少完成一次治療後療效評估的患者數。

‡ 整體治療期間：使用cisplatin治療後0至120小時。

§ 急性期：使用cisplatin治療後0至24小時。

|| 延遲期：使用cisplatin治療後25至120小時。

† 視覺類比量表(VAS)分數範圍：0 = 無任何噁心反應；100 = 極度的噁心反應。

整合分析的結果顯示，在第1化療週期中，接受aprepitant療程治療之患者達到完全反應與完全保護之效果的比例在統計學上都明顯高於接受標準療程治療的患者。在第1化療週期的急性期與延遲期中，接受aprepitant療程治療的患者與接受標準療程治療的患者在達到完全反應和完全保護之效果的分析方面有統計學上明顯的差異。在這兩項研究的個別分析中也有相同的發現。

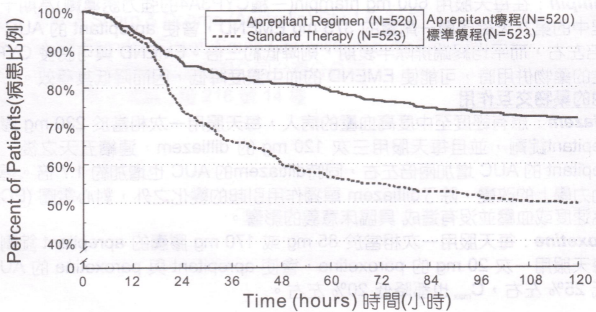
整合分析的結果顯示，在第1化療週期中，接受aprepitant療程治療之患者未發生任何嘔吐反應的比例在統計學上要明顯高於接受標準療程治療的患者。在第1化療週期的急性期與延遲期中，接受aprepitant療程治療的患者與接受標準療程治療的患者在無任何嘔吐反應的分析方面有統計學上明顯的差異。在這兩項研究的個別分析中也有相同的發現。

此外，整合分析的結果也顯示，在第1化療週期中，不論是否使用救援療法，接受aprepitant療程治療之患者在整體治療期間均無任何明顯噁心反應的比例，以及在延遲期無任何明顯噁心反應的比例，在統計學上都明顯高於接受標準療程治療的患者。

研究人員並利用功能生活指數－嘔吐(FLIE)來評估噁心及嘔吐反應對患者之日常生活的影響，這是一種已獲公認的病患報告式結果評估方法。整合分析的結果顯示，在第1化療週期中，和接受標準療程治療的患者相比較，接受aprepitant療程治療之患者表示噁心及嘔吐反應對其日常生活無任何影響(依據FLIE總分 > 108的評估標準)的比例在統計學上明顯較高。在這兩項研究的個別分析中也有相同的發現。

如圖1所示，依據整合分析的結果，aprepitant療程組開始使用cisplatin後首次發生嘔吐反應的時間明顯($p < 0.001$)較標準療程組晚，發生率也有降低的現象。

圖1：接受高致吐性化學療法治療者中一直未發生嘔吐反應的病患比例時間關係圖－第1化療週期

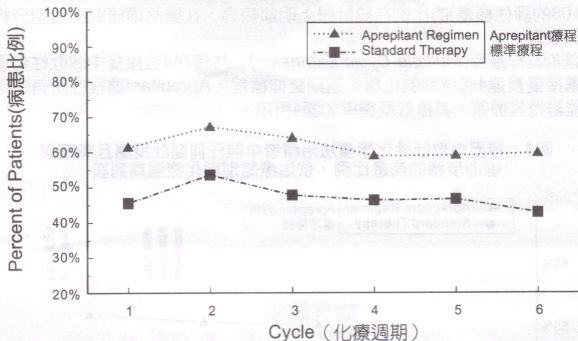


aprepitant療程：於第1天服用 EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用一次80 mg，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用dexamethasone 12 mg，再於第2至4天每天服用一次dexamethasone 8 mg。

標準療程：使用安慰劑，並於第1天靜脈注射 ondansetron 32 mg 且服用 dexamethasone 20 mg，再於第2至4天每天服用兩次dexamethasone 8 mg。

化療多週期延伸療程(Multiple-Cycle Extension)：在同樣的這2項臨床研究中，共有851位患者繼續接受長達6個週期的化療多週期延伸療程。aprepitant療程在所有的化療週期中都能維持其療效。依據整合分析的結果，在開始使用cisplatin治療後的6個化療週期中，無任何嘔吐反應且無任何噁心反應之終點指標方面的療效反應率如圖2所示。在第2至第6週期中，無任何明顯噁心反應之終點指標的確認乃是依據直接向病患詢問的結果，而非採用第1化療週期中所使用的VAS量表。

圖2：接受高致吐性化學療法治療者中無任何嘔吐反應且無任何噁心反應的病患比例，依治療組別與化療週期列表



| | N | N | N | N | N | N |
|---------------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Aprepitant療程： | 516 | 290 | 216 | 140 | 86 | 60 |
| 標準療程： | 522 | 274 | 182 | 115 | 65 | 43 |

Aprepitant療程：於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用一次80 mg，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用dexamethasone 12 mg，再於第2至4天每天服用一次dexamethasone 8 mg。

標準療程：使用安慰劑，並於第1天靜脈注射ondansetron 32 mg且服用 dexamethasone 20 mg，再於第2至4天每天服用兩次dexamethasone 8 mg。

中致吐性癌症化學療法

在一項多中心、隨機、雙盲、平行的臨床研究中，研究人員共針對866位接受含有 cyclophosphamide 750-1500 mg/m²；或 cyclophosphamide 500-1500 mg/m²及 doxorubicin (60 mg/m²) 或 epirubicin (100 mg/m²)之化學療法治療的患者比較 aprepitant 療程與標準療程的治療效果。其中有些患者也額外接受如 fluorouracil、methotrxate、docetaxel或paclitaxel或等化學治療劑的治療。Aprepitant療程包括於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用80 mg，並於第1天口服 ondansetron 8 mg及dexamethasone 12 mg。標準療程則包括使用安慰劑與口服 ondansetron 8 mg(第一天，一天二次；第二與第三天，每12小時服用一次)，且於第1天口服 dexamethasone 20 mg。

研究人員針對EMEND於第1化療週期之急性期(使用cisplatin治療後0至24小時)、延遲期(使用cisplatin治療後25至120小時)與整體治療期間(使用cisplatin治療後0至120小時)的止吐作用進行評估。療效的評估係依據下列標準的綜合評估結果：

- 完全反應(其定義為無任何嘔吐反應，且未使用任何救援療法)。
 - 噁心及嘔吐反應對日常生活的影響(功能生活指數-嘔吐[FLIE]總分 > 108)。
- 另外也依據下列個別療效評估標準來評估療效：
- 無任何嘔吐反應(其定義為無任何嘔吐反應，但不論是否使用救援療法)。
 - 未使用任何救援療法。

主要研究結果摘錄於表2。

表2
接受中致吐性癌症化學療法治療者中的病患比例，
依治療組別與治療期別列表—第1化療週期

| 綜合評估標準 | Aprepitant療程* (N = 433) [†] % | 標準療程** (N = 424) [†] % | P值 |
|---|--|---------------------------------------|-------|
| 完全反應(無任何嘔吐反應，且未使用任何救援療法) | | | |
| 整體治療期間 [‡] | 51 | 42 | 0.015 |
| 急性期 [§] | 76 | 69 | 0.034 |
| 延遲期 | 55 | 49 | 0.064 |
| 對日常生活無任何影響(功能生活指數-嘔吐[FLIE]總分 > 108) | | | |
| 整體治療期間 | 64 | 56 | 0.019 |
| 個別評估標準 | | | |

| | | | |
|--------|----|----|--------|
| 整體治療期間 | 76 | 59 | <0.001 |
| 急性期 | 88 | 77 | <0.001 |
| 延遲期 | 81 | 69 | <0.001 |

未使用任何救援療法

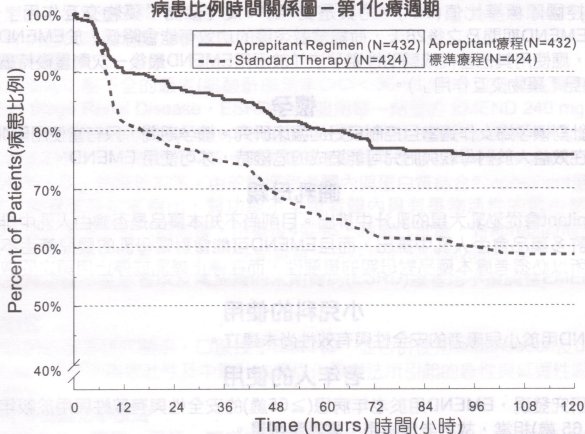
| | | | |
|--------|----|----|-------|
| 整體治療期間 | 59 | 56 | 0.480 |
| 急性期 | 83 | 80 | 0.366 |
| 延遲期 | 63 | 60 | 0.407 |

- * Aprepitant療程包括於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用80 mg，並於第1天口服ondansetron 8 mg及dexamethasone 12 mg。
- ** 標準療程則包括使用安慰劑與口服 ondansetron 8 mg (第一天，一天二次；第二與第三天，每12小時服用一次)，且於第1天口服dexamethasone 20 mg。
- † N: 包括完全反應之原始分析患者數。
- ‡ 整體治療期間：使用癌症化學療法治療後0至120小時。
- § 急性期：使用癌症化學療法治療後0至24小時。
- || 延遲期：使用癌症化學療法治療後25至120小時。

此項臨床研究顯示，在第1化療週期的整體治療期間，接受aprepitant療程治療之患者(51%)達到完全反應(primary endpoint)之效果的比例在統計學上都明顯($p=0.015$)高於接受標準療程治療的患者(42%)。其達到完全反應之未校正絕對偏差值(8.3%)顯示相對增加了20%的完全反應 (aprepitant療程組比標準療程組之相對風險值為1.2)。在第1化療週期的急性期與延遲期中，接受aprepitant療程治療的患者達到完全反應之效果的比例高於接受標準療程治療的患者。

如圖3所示，依此項臨床研究結果，aprepitant療程組開始使用癌症化學療法治療後首次發生嘔吐反應的時間明顯($p < 0.001$)較標準療程組晚，發生率也有降低的現象。

圖3：接受中致吐性化學療法治療者中一直未發生嘔吐反應的病患比例時間關係圖－第1化療週期



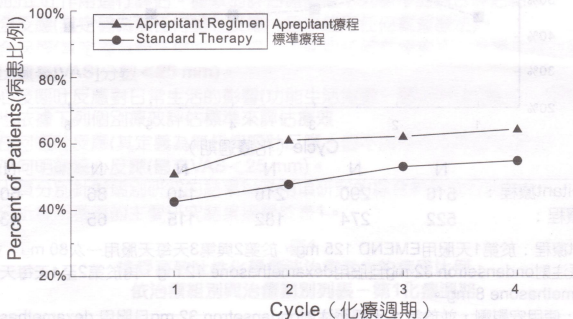
Aprepitant療程包括於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用80 mg，並於第1天口服ondansetron 8 mg及dexamethasone 12 mg。

標準療程則包括使用安慰劑與口服ondansetron 8 mg(第一天，一天二次；第二與第三天，每12小時服用一次)，且於第1天口服dexamethasone 20 mg。

此項臨床研究顯示，在第1化療週期中，和接受標準療程治療的患者相比較，接受aprepitant療程治療之患者表示噁心及嘔吐反應對其日常生活無任何影響(依據FLIE總分 > 108的評估標準)的比例在統計學上明顯較高。在這兩項研究的個別分析中也有相同的發現。

化療多週期延伸療程(Multiple-Cycle Extension)：共有744位接受中致吐性化學療法患者繼續接受長達4個週期的化療多週期延伸療程。Aprepitant療程在所有的化療週期中都能維持其療效。其療效反應率如圖4所示。

圖4：接受中致吐性化學療法治療者中無任何嘔吐反應且無任何噁心反應的病患比例，依治療組別與化療週期列表



| | N | N | N | N |
|---------------|-----|-----|-----|-----|
| Aprepitant療程： | 433 | 379 | 358 | 343 |
| 標準療程： | 424 | 355 | 325 | 304 |

Aprepitant療程包括於第1天服用EMEND 125 mg，於第2與第3天每天服用80 mg，並於第1天口服ondansetron 8 mg及dexamethasone 12 mg。

標準療程則包括使用安慰劑與口服ondansetron 8 mg (第一天，一天二次；第二與第三天，每12小時服用一次)，且於第1天口服dexamethasone 20 mg。

適應症

與其他止吐藥劑併用，可以防止由高致吐性及中致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。

用法用量

EMEND得採用三天給藥的方式，併入包括一種皮質類固醇和一種 5-HT₃拮抗劑的治療療程一起使用。EMEND的建議劑量為第一天在化學治療進行前一小時口服125 mg，在第二天和第三天早晨每天服用一次80 mg。

臨床研究中，用於預防高致吐性癌症化療藥物所引起的噁心嘔吐之療程如下：

| | 第一天 | 第二天 | 第三天 | 第四天 |
|-----------------|-----------|--------|--------|--------|
| EMEND* | 125 mg | 80 mg | 80 mg | 無 |
| Dexamethasone** | 12 mg口服 | 8 mg口服 | 8 mg口服 | 8 mg口服 |
| Ondansetron† | 32 mg靜脈注射 | 無 | 無 | 無 |

* EMEND 是在第一天化學治療進行前一小時以及第二天和第三天的早晨，以口服給藥。

**Dexamethasone 是在第一天化學治療進行前 30 分鐘以及第二天到第四天的早晨服用。Dexamethasone 的劑量是考慮藥物交互作用而決定。

† Ondansetron 是在第一天化學治療進行之前 30 分鐘施打。

臨床研究中，用於預防中致吐性癌症化療藥物所引起的噁心嘔吐之療程如下：

| | 第一天 | 第二天 | 第三天 |
|-----------------|----------|-------|-------|
| EMEND* | 125 mg | 80 mg | 80 mg |
| Dexamethasone** | 12 mg口服 | 無 | 無 |
| Ondansetron† | 8 mg口服二次 | 無 | 無 |

- EMEND 是在第一天化學治療進行前一小時以及第二天和第三天的早晨，以口服給藥。
- Dexamethasone 是在第一天化學治療進行前 30 分鐘給藥。Dexamethasone 的劑量是考慮藥物交互作用而決定。
- Ondansetron 8-mg 膠囊是在第一天化學治療進行之前 30 -60分鐘和第一次給藥後8小時，以口服給藥。

EMEND與皮質類固醇併用的其他相關資訊，請參見「藥物交互作用」一節。並請參考各併用止吐劑的完整處方資訊。

EMEND 可以與食物或不與食物一起服用。

老年人使用 EMEND 時，劑量無須調整。

不同性別或不同種族使用 EMEND 時，劑量無須調整。

對嚴重腎功能不全患者(肌酸酐廓清率 < 30 mL/min)或需洗腎的末期腎病(ESRD)患者不須調整 EMEND 劑量。

對輕度至中度肝功能不全患者 (Child-Pugh 分數從 5 到 9)不須調整EMEND的劑量。沒有針對重度肝功能不全患者 (Child-Pugh 分數大於9) 的臨床資料。

禁忌

EMEND 不可用於對此產品的任何成份過敏的病人。

EMEND 不可與 pimozone、terfenadine、astemizole 或 cisapride 同時使用。

Aprepitant 對cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4) 的抑制作用，會導致這些藥物的血中濃度升高，可能會引發嚴重或危及生命的反應(參見「藥物交互作用」)。

注意事項

當EMEND與主要經由CYP3A4 酵素代謝的藥物併用治療患者時必須謹慎；有些治療藥物是藉由CYP3A4 酵素代謝(參見「藥物交互作用」)。Aprepitant 對CYP3A4 的抑制作用，會導致這些併用藥物的血中濃度升高(參見「藥物交互作用」)。EMEND與warfarin一起使用，可能會導致臨床上有意義地降低前凝血酶原時間(prothrombin time)之國際標準比值(International Normalized Ratio, INR)。長期接受warfarin 治療的病患，於每次化療週期伴隨 EMEND 三天療程開始2週內，應密切監控國際標準比值(INR)，尤其是第7到10天(參見「藥物交互作用」)。服用EMEND期間及之後28天，荷爾蒙避孕藥的功效可能會降低，於EMEND治療期間，應使用其他替代或輔助性避孕法並於服用EMEND最後一次劑量後持續一個月(參見「藥物交互作用」)。

懷孕

尚未針對懷孕婦女作適當且控制良好的臨床研究。懷孕期間，只有當使用EMEND的潛在效益大於對母親與胎兒可能造成的危險時，才可使用 EMEND。

哺乳母親

Aprepitant會從泌乳大鼠的乳汁中排出。目前尚不知本藥品是否會由人乳中排出。因為許多藥品會由人乳中排出，而且EMEND可能會對喝母乳的嬰兒產生不良反應，所以必須考慮本藥品對母親的重要性，而在停止哺乳或停止用藥之間做一選擇。

小兒科的使用

EMEND用於小兒患者的安全性與有效性尚未建立。

老年人的使用

臨床研究發現，EMEND用於老年病患(≥65歲)的安全性與有效性與用於較年輕病患(<65 歲)相當，故對老年病患不需調整劑量。

藥物交互作用

Aprepitant是CYP3A4酵素的受質、是其中度抑制劑、也是其誘發劑。Aprepitant也是CYP2C9的誘發劑。

Aprepitant對其他藥物的藥動學的影響

由於aprepitant是CYP3A4酵素的中度抑制劑，aprepitant能增加同樣經由CYP3A4代謝的併用藥物的血中濃度。

不能與EMEND同時使用的藥物包括：pimozide、terfenadine、astemizole或cisapride。由於aprepitant會抑制CYP3A4，而引起前述藥物血中濃度上升，導致嚴重甚至危及生命的反應發生(參見「禁忌」)。

已有研究顯示，aprepitant會促進S(-) warfarin和tolbutamide經由CYP2C9的代謝作用。因此，這些藥物或其他已知由CYP2C9代謝的藥物，例如：phenytoin，如果與EMEND併用時，這些藥物的血中濃度可能降低。

屬於P-醣原蛋白傳導物質(P-glycoprotein transporter)受質的藥物應該不會與EMEND產生交互作用，因為在藥物交互作用的臨床研究中，EMEND並未與digoxin產生交互作用。

5-HT₃拮抗劑：在一些藥物交互作用的臨床研究中，對於ondansetron、granisetron或hydrodolasetron(dolasetron的活性代謝物)的藥物動力學，aprepitant並未造成具有臨床意義的影響。

皮質類固醇 (Corticosteroids)：

Dexamethasone：在療程當中，第一天口服EMEND 125 mg和dexamethasone 20 mg，第2到第5天則每天口服EMEND 80 mg和dexamethasone 8 mg，由於dexamethasone是CYP3A4的受質，dexamethasone在第1與第5天的AUC增加了2.2倍。當與EMEND併用時，須將dexamethasone的常用口服劑量減少約50%，以達到未與EMEND併用時同樣的dexamethasone曝藥量。臨床試驗顯示與EMEND併用的dexamethasone每日劑量，約為dexamethasone一般劑量的50%(請參見「用法用量」)。

Methylprednisolone：在療程當中，第一天口服給予EMEND 125 mg和靜脈注射methylprednisolone 125 mg，第2和第3天則每天口服EMEND 80 mg和口服methylprednisolone 40 mg時，由於methylprednisolone是CYP3A4的受質，其AUC第1天增加了1.3倍，第3天則增加了2.5倍。故與EMEND併用時，須將methylprednisolone的常用靜脈注射劑量減少約25%及常用口服劑量減少約50%，以達到未與EMEND併用時同樣的methylprednisolone曝藥量。

化療藥物：在臨床研究上，EMEND會與主要或是部份經由CYP3A4酵素代謝的化療藥物一起使用，這些藥物包括etoposide、vinorelbine、docetaxel以及paclitaxel。這些化療藥物的使用劑量並未因可能有潛在的藥物交互作用而調整，但是在給患者使用這些藥物時，須謹慎注意且宜給予額外的監控(參見「注意事項」)。

Docetaxel：在一項臨床試驗中得知，EMEND對於docetaxel的藥物動力學沒有影響。

Warfarin：曾針對健康受試者穩定地施予抗凝血藥物warfarin長期治療法，於第一天給予單一劑量EMEND 125 mg，第2和第3天則每天給予EMEND 80 mg。雖然第3天時R(+)或S(-)warfarin的血漿AUC不受EMEND影響，但於EMEND結束投藥5天後，S(-)warfarin(是CYP2C9的受質)的最低血中濃度(trough concentration)降低了34%，伴隨「前凝血酶原時間」(prothrombin time)，以國際標準比值(International Normalized Ratio, INR)表示，降低14%。長期接受warfarin治療的病患，於每次化療週期伴隨EMEND三天療程開始2週內，應密切監控國際標準比值(INR)，尤其是第7到10天。

Tolbutamide：第一天口服EMEND 125 mg，第2和第3天則每天口服EMEND 80 mg，同時在前述EMEND療程每次服藥前以及第4, 8和15天口服單劑tolbutamide 500 mg後，tolbutamide(是CYP2C9的受質)的AUC在第4天降低23%，第8天降低28%，第15天則降低15%。

口服避孕藥：連續14天每天服用一顆aprepitant 100 mg膠囊以及含有ethinyl estradiol 35 mcg和norethindrone 1 mg的口服避孕藥之後，ethinyl estradiol的AUC減少43%，norethindrone的AUC亦減少8%。於另一項試驗中，連續21天口服單一劑量避孕藥含ethinyl estradiol及norethindrone且於第8天併用EMEND 125 mg，第9及第10天服用80 mg/day並於第8天靜脈注射ondansetron 32 mg且於第8天口服dexamethasone 12 mg，第9至11天，口服dexamethasone 8 mg/day。此試驗顯示，於第10天時ethinyl estradiol的AUC減少19%，第9至21天ethinyl estradiol的最低血中濃度降低64%。然而，於第10天時EMEND對norethindrone的AUC並無影響，於第9至21天norethindrone的最低血中濃度降低60%。服用EMEND期間及之後28天，荷爾蒙避孕藥的功效可能會降低，於EMEND治療期間，應使用其他替代或輔助性避孕法並於服用EMEND最後一次劑量後持續一個月。

Midazolam：因midazolam是敏感的CYP3A4受質，以第一天和第五天分別口服給予單一劑量的midazolam 2 mg，併用在第一天給予EMEND 125 mg，第2到第5天每天給予80 mg的療程顯示，EMEND使midazolam的AUC在第1天增加2.3倍，而在第5天增加3.3倍。當與EMEND併用時，須考量這些經由CYP3A4代謝的midazolam或其他benzodiazepines類的藥物(alprazolam, triazolam)血中濃度增加時可能造成的影響。

另一項與midazolam靜脈注射併用的研究中，第一天口服EMEND 125 mg，第2和第3天則每天口服EMEND 80 mg，同時在前述EMEND療程每次服藥前以及在第4，8和15天各靜脈注射midazolam 2 mg。EMEND的三天療程使midazolam的AUC在第4天增加25%，而在第8天則降低19%。這些影響並不具臨床意義。Midazolam的AUC在第15天時與基礎值近似。

其他藥物對Aprepitant藥動學的影響

Aprepitant是CYP3A4的受質；因此，EMEND與會抑制CYP3A4酵素活性的藥物併用時，可能使aprepitant血中濃度增加。故，EMEND與強力的CYP3A4抑制劑(例如：ketoconazole)併用時，必須審慎進行；但是EMEND與中度的CYP3A4抑制劑(例如：diltiazem)併用時，對aprepitant血中濃度，並未引起具有臨床意義的變化。

Aprepitant是CYP3A4的受質；因此，EMEND與會強烈誘發CYP3A4活性的藥物(例如：rifampin)併用時，可能使aprepitant血中濃度降低，因而降低EMEND的藥效。

Ketoconazole：在每天服用400 mg ketoconazole(一種CYP3A4的強力抑制劑)為期十天療程中的第五天給予單一劑量的125 mg EMEND，曾使aprepitant的AUC增加五倍左右，而aprepitant的平均終端排除半衰期(terminal half-life)則增加約三倍。EMEND與CYP3A4的強力抑制劑併用時，必須審慎。

Rifampin：在每天服用600 mg rifampin(一種CYP3A4的強力誘導劑)為期十四天療程中的第九天給予單一劑量的375 mg EMEND，曾使aprepitant的AUC降低11倍左右，而平均終端排除半衰期，則降低約三倍。EMEND與可誘發CYP3A4活性的藥物併用時，可能使EMEND的血中濃度降低，因而降低其藥效。

其他的藥物交互作用

Diltiazem：患有輕度至中度高血壓的病人，每天服用一次相當於230 mg膠囊的aprepitant錠劑，並且每天服用三次120 mg的diltiazem，連續五天之後，會使aprepitant的AUC增加兩倍左右，同時diltiazem的AUC也增加約1.7倍。這些藥物動力學上的改變，除了diltiazem單獨作用引起的變化之外，對心電圖(ECG)、心跳速度或血壓並沒有造成具臨床意義的影響。

Paroxetine：每天服用一次相當於85 mg或170 mg膠囊的aprepitant錠劑，並且每天服用一次20 mg的paroxetine，會使aprepitant與paroxetine的AUC都降低25%左右， C_{max} 也都降低20%左右。

副作用

Aprepitant的整體安全性已在大約3800位受試者作過評估。

高致吐性癌症化學療法

在兩項控制良好的臨床試驗中，病患接受高致吐性癌症化學治療，544位病患是在Cycle 1(第1化療週期)接受aprepitant，其中413位病患繼續Multiple-Cycle extension(化療多週期延伸療程)，最多達六個化療週期。EMEND併用ondansetron和dexamethasone(aprepitant療程)時，病患的耐受性大致良好。這些臨床研究所報告大多數不良事件的程度介於輕微到中度之間。

在第1化療週期中，與藥物有關的臨床不良反應發生率，標準療程大約是13%，而aprepitant療程則在17%左右。因為與藥物有關的臨床不良反應而停用治療的比例，在aprepitant療程是約0.6%，相較於標準療程是0.4%左右。

Aprepitant療程較標準療程發生率高之最常見與藥物相關的不良反應包括：打嗝

(4.6%)、虛弱無力/倦怠 (2.9%)、肝指數ALT 升高 (2.8%)、便秘 (2.2%)、頭痛 (2.2%)和厭食 (2.0%)。

中致吐性癌症化學療法

在一項控制良好的臨床試驗中，病患接受中致吐性癌症化學療法治療，438 位病患是在 Cycle 1(第1化療週期)接受 aprepitant，其中385 位病患繼續 Multiple-Cycle extension(化療多週期延伸療程)，最多達四個化療週期。EMEND併用ondansetron 和dexamethasone(aprepitant 療程)時，病患的耐受性大致良好。這些臨床研究所報告大多數不良事件的程度介於輕微到中度之間。

在第1化療週期中，與藥物有關的臨床不良反應發生率，標準療程大約是20%，而 aprepitant療程則在21%左右。因為與藥物有關的臨床不良反應而停用治療的比例，在 aprepitant 療程是約1.1%，相較於標準療程是0.5%左右。

Aprepitant療程較標準療程發生率高之最常見與藥物相關的不良反應為倦怠(2.5%)。

高致吐性癌症化學療法及中致吐性癌症化學療法

以下是Aprepitant 療程曾經觀察到發生率高於標準療程且與藥物有關的不良反應：
[常見(發生率高於1/100但低於1/10)；不常見(發生率高於1/1000但低於1/100)]

感染及侵染：

不常見：念珠菌、葡萄球菌感染。

血液與淋巴系統異常：

不常見：貧血、發熱性嗜中性白血球減少症。

代謝與營養方面異常：

常見：厭食。

不常見：體重增加、多飲症(polydipsia)。

精神方面異常：

不常見：失去方向感 (disorientation)、欣快感 (euphoria)、焦慮(anxiety)。

神經系統異常：

常見：頭痛、頭暈。

不常見：夢境異常、認知異常。

眼部異常：

不常見：結膜炎。

耳部與內耳迷路(labyrinth)異常：

不常見：耳鳴。

心臟方面異常：

不常見：心搏徐緩 (bradycardia)。

血管方面異常：

不常見：熱潮紅(hot flush)。

呼吸、胸部和縱膈腔方面異常：

常見：打嗝。

不常見：咽喉炎(Pharyngitis)、噴嚏、咳嗽、鼻涕逆流(postnasal drip)、喉嚨刺激。

胃腸道方面異常：

常見：便秘、腹瀉、消化不良、噯氣(eructation)。

不常見：噁心、胃酸逆流、味覺改變 (dysgeusia)、上腹部不適、頑性便秘 (obstipation)、胃酸食道逆流疾病(gastroesophageal reflux disease)、穿孔性十二指腸潰瘍 (perforating duodenal ulcer)、嘔吐、腹痛、口乾、小腸結腸炎、胃腸脹氣、口炎。

皮膚和皮下組織異常：

不常見：皮疹、粉刺、光敏感、多汗(hyperhidrosis)、油性肌膚(oily skin)、搔癢症、皮膚病變(skin lesion)。

骨骼肌肉及結締組織方面異常：

不常見：肌肉痙攣、肌痛。

腎臟和泌尿方面異常：

不常見：多尿症、排尿困難、頻尿。

一般性異常以及用藥部位的情況：

常見：虛弱無力(asthenia) /倦怠。

不常見：腹痛、水腫、潮紅、胸部不適、嗜睡(lethargy)、口渴。

研究(Investigations)：

常見：肝指數 ALT 和 AST 升高。

不常見：鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase) 升高、高血糖症、顯微性血尿 (microscopic hematuria)、低鈉血症 (hyponatremia)、體重減輕。

病患接受 Multiple-Cycle extension (化療多週期延伸療程)，最多達六個化療週期，所觀察到的整體不良反應與 Cycle 1所觀察到的結果大致類似。

在其他的臨床研究當中，曾報告有一些零星的嚴重不良反應。在另一個針對化療引起的噁心和嘔吐的臨床研究(Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV study) 裏，進行癌症化療時接受 aprepitant，有位病患出現史蒂芬強生氏症候群 (Stevens-Johnson Syndrome)。在「EMEND (Aprepitant) 的臨床研究」中，有

(levamisole hydrochloride)。而在一個非 CINV 的研究裏，有位接受 aprepitant 的患者發生血管水腫 (angioedema) 和蕁麻疹。

用藥過量

目前尚無治療 EMEND 用藥過量的確切資訊。健康人對高達 600 mg 單一劑量 aprepitant 的耐受性良好。在一些非 CINV 的研究中，使用每天單劑 375 mg aprepitant 最長達 42 天，患者的耐受性大致都良好。有 33 位癌症病患，第一天使用單劑 375 mg aprepitant，第 2 到第 5 天每天服用 250 mg，病患的耐受性亦大致良好。

有位服用 1440 mg aprepitant 的病患發生暈倦和頭痛的症狀。發生用藥過量時，EMEND 必須立即停藥，並須給與支持性治療和追蹤觀察。由於 aprepitant 具有止吐作用，催吐藥物可能無效。Aprepitant 無法以血液透析法 (hemodialysis) 去除。

貯存

貯存於 30°C (86°F) 以下。

包裝

止敏吐 膠囊 125 公絲 (EMEND Capsules 125 mg)：鋁箔盒裝，每盒 1 顆。

止敏吐 膠囊 80 公絲 (EMEND Capsules 80 mg)：鋁箔盒裝，每盒 1 顆。

製造廠：Merck & Co., Inc. 美國默克藥廠

廠址：770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania, 19486, U.S.A.

包裝廠：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited

廠址：54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142 Australia

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市敦化南路二段 216 號 14 樓