

止敏吐®靜脈注射劑 150 毫克

EMEND® IV 150 mg Powder for Injection

(fosaprepitant dimeglumine)

WPC-MK0517-IV-052018

0517-TWN-2018-018030

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 025522 號

治療分類

EMEND® IV (fosaprepitant dimeglumine, 下文皆稱為 fosaprepitant)是 aprepitant 的前驅藥。

劑型

EMEND IV 150 mg 為白色至灰白色無菌靜脈注射用凍晶乾粉，僅供稀釋後使用。

組成

主成分：fosaprepitant dimeglumine

賦型劑：edetate disodium、polysorbate 80、無水乳糖、氫氧化鈉及/或鹽酸稀釋液(用以調整 pH)

組成成分及含量：每一小瓶含有相當於 150 mg fosaprepitant 的 fosaprepitant dimeglumine，稀釋後每 1 ml 溶液含有 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml)。

臨床前毒理

急性毒性

Aprepitant 經口投予母小鼠及母大鼠的估計半數致死量(LD₅₀)為>200 mg/kg；fosaprepitant 經靜脈注射的估計 LD₅₀為>500 mg/kg 於母小鼠及>200 mg/kg 於母大鼠。

慢性毒性

Fosaprepitant 於靜脈輸注後可快速轉化成 aprepitant。

以大鼠及狗執行長達一年之一系列重複劑量口服毒性研究 aprepitant 的潛在毒性。

對於大鼠，經口投予 aprepitant 六個月、最高可行情劑量為 1000 mg/kg 一天兩次(約相當於成年婦女或低於成年男人服用 125 mg aprepitant 的全身暴露量)造成與肝細胞肥大(hepatocellular hypertrophy)相關的肝臟重量增加、與甲狀腺濾泡細胞肥大及/或增殖相關的甲狀腺重量增加、及腦下垂體細胞空泡化(vacuolation)。這些發現為誘發大鼠肝臟 CYP 酵素之特定種系相關的結果，且與其他誘發大鼠肝臟 CYP 酵素之相異結構及藥理成份用於大鼠觀察到的變化一致。

對於狗經口投予 aprepitant 九個月，以每日兩次≥5 mg/kg 的劑量(大於或等於成年人口服 125 mg aprepitant 之全身暴露量的 13 倍)所產生的毒性為稍微增加血清鹼性磷酸酶活性、及降低白蛋白/球蛋白比值。以每日兩次≥25 mg/kg 的劑量(大於或等於成年人口服 125 mg aprepitant 之全身暴露量的 31 倍)觀察到，體重顯著地減輕、睪丸衰退、及前列腺萎縮。以每日兩次 500 mg/kg 的劑量(成年人口服 125 mg aprepitant 之全身暴露量的 70 倍)則觀察到無組織變化相關的肝臟重量稍微增加。對於狗投予 32 mg/kg/day 的劑量(成年人口服 125 mg aprepitant 之全身暴露量的 6 倍)達一年，沒有觀察到毒性反應。

致癌性

致癌性研究以 aprepitant 經口投予小鼠及大鼠，執行兩年。小鼠投予 500 至 2000 mg/kg/day(母鼠)之劑量發生肝細胞腺瘤、及投予 1000 及 2000 mg/kg/day(公鼠)之劑量發生肝癌。這些劑量於小鼠的全身暴露量相當於 2.5 至 3.6 倍人類的建議劑量。大鼠投予 5 至 1000 mg/kg 一天兩次(母鼠)及 125 mg/kg 一天兩次(公鼠)之劑量發生肝細胞腺瘤，投予 125 至 1000 mg/kg 一天兩次(母鼠)及 125 mg/kg 一天兩次(公鼠)之劑量發生肝癌，投予 125 至 1000 mg/kg 一天兩次(公鼠)之劑量發生甲狀腺濾泡細胞癌。這些劑量於大鼠的全身暴露量為低於或至 2 倍人類的建議劑量。這些肝臟及甲狀腺腫瘤為誘發齧齒類肝臟 CYP 酵素之特定種系相關的結果，且與其他誘發齧齒類肝臟 CYP 酵素之相異結構及藥理成份用於大鼠觀察到的變化一致。未針對 fosaprepitant 進行致癌性研究。

突變性

偵測致突變性、DNA 斷鍊及染色體變異的分析顯示 fosaprepitant 及 aprepitant 不具致突變性或基因毒性。於體外微生物及 TK6 人類淋巴細胞變異性分析、體外細胞培養核酸鹼析/大鼠肝細胞 DNA 斷鍊試驗、中國倉鼠卵巢細胞之體外染色體變異分析及小鼠活體骨髓細胞微核試驗，aprepitant 均呈陰性反應。

生殖

Fosaprepitant 於靜脈輸注後可快速轉化成 aprepitant。以 fosaprepitant 及 aprepitant 執行生殖研究之最大的 aprepitant 全身暴露量為經口投予 aprepitant 所得的。

對於母大鼠，經口投予 aprepitant 以最高可行情劑量為 1000 mg/kg 一天兩次(約相當於成年人服用 125 mg aprepitant 的全身暴露量)，對於交配、生殖、或胚胎/胎兒存活沒有影響。

對於公大鼠，經口投予 aprepitant 以最高可行情劑量為 1000 mg/kg 一天兩次(低於成年人服用 125 mg aprepitant 的全身暴露量)，對於交配、生殖、胚胎/胎兒存活、精蟲數及活動力、睪丸重量、或睪丸及副睪的鏡檢外觀沒有影響。

成長

Fosaprepitant 於靜脈輸注後可快速轉化成 aprepitant。以 fosaprepitant 及 aprepitant 執行致畸性的研究中，最大的 aprepitant 全身暴露量出現於口服 aprepitant。

分別經口投予大鼠和兔子最高至 1000 mg/kg 一天兩次和每天 25 mg/kg (約相當於成年人服用 125 mg aprepitant 的全身暴露量至 1.5 倍)，對於以胚胎/胎兒存活、胎兒體重及胎兒外觀、內臟、及骨骼型態評估的成長毒性未顯示有影響。在這些劑量下，aprepitant 會穿過大鼠和兔子的胎盤。大鼠和兔子的胎兒血漿中的 aprepitant 濃度分別約為母體的 27% 和 56%。

投予授乳大鼠 1000 mg/kg 一天兩次，於乳汁中可發現相當濃度的 aprepitant。在此劑量下，藥物在泌乳的平均濃度為母體血漿平均濃度的 90%。

臨床藥理學

Fosaprepitant 為 aprepitant 的前驅藥，於靜脈輸注後可快速轉化成 aprepitant，而 aprepitant 則是一種 P 物質/神經激肽 1 (NK₁)受體拮抗劑。在輸注完成後 30 分鐘內，血中的 fosaprepitant 濃度便會低於偵測的極限(10 ng/ml)。

作用機轉

Fosaprepitant 為 aprepitant 的前驅藥，因此其止吐作用係歸因於 aprepitant 的作用。

Aprepitant 具有獨特的作用模式；其對人類的 substance P neurokinin 1 (NK₁)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

健康志願者以 20 分鐘的時間靜脈輸注一劑 fosaprepitant 150 mg 之後，aprepitant 的平均 AUC_{0-∞} 為 35.0 mcg·hr/mL，平均最高濃度為 4.01 mcg/mL。

分佈

Fosaprepitant 可快速轉化成 aprepitant。

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_{dss})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。PET 研究顯示，aprepitant 可以透過人體的血腦障壁(參見「臨床藥理、作用機轉」)。

代謝

以非臨床物種(大鼠及狗)及人類之肝臟組織製備物所進行的體外培養試驗顯示，fosaprepitant 可快速轉化成 aprepitant。此外，在源自多種其它人體組織(包括腎臟、肺臟及迴腸)的 S9 製備物中，fosaprepitant 亦可快速且幾近完全地轉化成 aprepitant。因此，除了肝臟之外，fosaprepitant 轉化成 aprepitant 的作用似乎亦可發生於多種肝外組織(extrahepatic tissues)。在人體內，靜脈輸注投予的 fosaprepitant 可於輸注結束後 30 分鐘內快速轉化成 aprepitant。

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，在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，有少部份是由 CYP1A2 與 CYP2C19 代謝，並不經由 CYP2D6、CYP2C9 或 CYP2E1 代謝。

靜脈輸注一劑 100 mg 的[1⁴C]-fosaprepitant 之後，於尿液、糞便及血漿中檢出的所有代謝物，在口服投予[1⁴C]-aprepitant 之後亦檢出。245.3 mg 的 fosaprepitant dimeglumine (相當於 150 mg 的 fosaprepitant)轉化成 aprepitant 時，有 23.9 mg 的磷酸和 95.3 mg 的 meglumine 會自 fosaprepitant 中釋出。

排除

對健康受試者靜脈投予單劑 100 mg 的[1⁴C]-fosaprepitant 之後，在尿液及糞便中分別可檢出 57% 及 45% 的放射性。

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 [1⁴C]-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 的擬似末端半衰期(apparent terminal half-life)大約在 9 到 13 個小時之間。

病患特性

Fosaprepitant 為 aprepitant 的前驅藥，於靜脈輸注後可快速轉化成 aprepitant。

性別

使用口服單一劑量的 aprepitant 之後，女性的 aprepitant AUC_{0-24hr} 和 C_{max} 比男性的分別高出 9% 和 17%。女性的 aprepitant 半衰期則比男性的低約 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劑量。

老年人

第一天口服單一劑量的 aprepitant 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 AUC_{0-24hr} 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%。這些差異不具臨床意義，所以對老年患者不須調整劑量。

小兒科

尚未對十八歲以下病患進行過 fosaprepitant 的研究，其安全性與有效性尚未建立，不建議十八歲以下小兒科病患使用。

種族

口服單一劑量的 aprepitant 之後，西班牙裔受試者的 AUC_{0-24hr} 分別比高加索裔與黑人高出約 27% 及 31%，C_{max} 則分別高出 19% 及 29%。在靜脈輸注 fosaprepitant 100 mg、150 mg、200 mg 三種不同的劑量之後，日本人的 AUC_{0-∞} 分別比高加索人高出約 17%、48% 及 35%，C_{max} 則分別高出約 28%、37% 及 7%。這些差異不具臨床意義，所以不須依種族來調整劑量。

身體質量指數 (Body Mass Index)

身體質量指數(Body Mass Index; BMI)對於 aprepitant 藥動學的影響不具臨床意義。

肝功能不全

Fosaprepitant 可於多種不同的肝外組織中進行代謝；因此，一般並不認為肝功能不全會改變 fosaprepitant 轉化成 aprepitant 的作用。

輕度至中度肝功能不全患者對口服 aprepitant 的耐受性良好。第一天口服單一劑量的 aprepitant 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 AUC_{0-24hr}，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 AUC_{0-24hr}，則分別比接受同樣療程的健康受試者高出 10% 與 18%。這些 AUC_{0-24hr} 的差異不具臨床意義，所以對輕度至中度肝功能不全患者不須調整劑量。

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

會給嚴重腎功能不全的患者(肌酐廓清率 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 aprepitant 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 AUC_{0-∞} 比健康受試者低 21%、C_{max} 則低 32%。需洗腎的末期腎病患者的 total aprepitant 的 AUC_{0-∞} 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)患者均不須調整劑量。

藥效學

心電生理學

在一項隨機分配、雙盲、陽性對照、thorough QTc 研究中，注射單一劑 200 mg 的 fosaprepitant 對於 QTc interval 沒有影響。

以正子放射斷層掃描評估腦中 NK1 受體結合

一項以 PET 評估腦中 NK1 受體結合的研究，針對健康年輕男人以靜脈注射單一劑 150 mg fosaprepitant (N=8)，注射後 Tmax 及第 24 小時，腦中 NK1 受體結合≥100%、於第 48 小時≥97%及第 120 小時為 41%至 75%之間。這項研究顯示，腦中 NK1 受體結合與 aprepitant 血漿濃度具有良好的相關性。

臨床研究

預防化療引起的噁心和嘔吐 (CINV)

高致吐性癌症化療療法(HEC)

一項隨機、平行、雙盲、活性對照的研究，比較單劑靜脈輸注 fosaprepitant 150 mg (N=1147)和 aprepitant 三天的療程(N=1175)，用於接受包括 cisplatin (≥70 mg/m²)之高致吐性化療的病患。其他常見併用的化療藥物為 fluorouracil、gemcitabine、paclitaxel 和 etoposide，兩組的患者都接受 dexamethasone 及 ondansetron (見表 1)。

表 1

HEC 試驗中的療程*

	第一天	第二天	第三天	第四天
CINV Fosaprepitant 療程				
Fosaprepitant	化學治療進行前約 30 分鐘，以 20-30 分鐘靜脈輸注 150 mg	無	無	無
口服 dexamethasone†	12 mg	8 mg	8 mg 一天兩次	8 mg 一天兩次
Ondansetron	Ondansetron‡	無	無	無
CINV 口服 Aprepitant 療程				
Aprepitant 膠囊	125 mg	80 mg	80 mg	無
口服 dexamethasone§	12 mg	8 mg	8 mg	8 mg
Ondansetron	Ondansetron‡	無	無	無

*使用 Fosaprepitant 安慰劑、aprepitant 膠囊安慰劑及 dexamethasone 安慰劑(用於第 3 天和第 4 天傍晚)以保持盲性。

†Dexamethasone 於第 1 天化學治療進行前 30 分鐘和第 2 天至第 4 天清晨服用，在第 3 天及第 4 天傍晚須再次服用。Dexamethasone 於第 1 天使用 12 mg 和第 2 天使用 8 mg 一天一次的劑量是考慮 fosaprepitant 療程的藥物交互作用而調整(參見臨床藥理)。

‡Ondansetron 32 mg 靜脈輸注使用於 fosaprepitant 和 aprepitant 的臨床試驗中。雖然這劑量使用於臨床試驗，但這不再是一般建議劑量。現行的建議劑量請參見所選用的 5-HT₃ 拮抗劑仿單。

§Dexamethasone 於第 1 天化學治療進行前 30 分鐘和第 2 天至第 4 天清晨服用。Dexamethasone 於第 1 天使用 12 mg 和第 2 天至第 4 天使用 8 mg 一天一次的劑量調整是考慮口服 aprepitant 療程的藥物交互作用而決定(參見臨床藥理)。

療效的評估係依據下列綜合評估結果：在整體治療期間和延遲期都呈現完全反應，以及整體治療期間都沒嘔吐。結果顯示 EMEND IV 150 mg 的療效不亞於 aprepitant 的 3 天療程的療效。主要及次要終點指標摘要如表 2。

表 2

接受高致吐性癌症化療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

試驗指標*	Fosaprepitant 療程 (N=1106)**	Aprepitant 療程 (N=1134)**	差異† (95% CI)
完全反應‡	%	%	
整體治療期間§	71.9	72.3	-0.4 (-4.1, 3.3)
延遲期§§	74.3	74.2	0.1 (-3.5, 3.7)
無任何嘔吐反應			
整體治療期間§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3, 2.0)

*主要試驗指標以粗體字標示。

**N: 包括完全反應之原始分析患者數。

†差異和信賴區間(CI)係以 Miettinen 和 Nurminen 所提方法計算並依性別調整。

‡完全反應 = 沒嘔吐並未使用救援治療。

§整體治療期間：使用癌症化療療法治療後 0 至 120 小時。

§§延遲期：使用癌症化療療法治療後 25 至 120 小時。

中致吐性癌症化療療法(MEC)

一項隨機、平行、雙盲的活性對照的研究中，比較單劑靜脈輸注 fosaprepitant 150 mg 併用 ondansetron 及 dexamethasone (fosaprepitant 療程)(N=502)和單用 ondansetron 及 dexamethasone (對照療程) (N=498)，用於接受中致吐性化療療法治療的患者(見表 3)。最常用的中致吐性化療劑為 carboplatin、oxaliplatin 和 cyclophosphamide。

表 3

MEC 試驗中的療程*

	第一天	第二天	第三天
EMEND IV	150 mg 靜脈注射	無	無
Dexamethasone**	12 mg 口服	8 mg 口服	兩次 8 mg 口服

CINV Fosaprepitant 療程			
Fosaprepitant	化學治療進行前約 30 分鐘，以 20-30 分鐘靜脈輸注 150 mg	無	無
口服 Dexamethasone†	12 mg	無	無
口服 Ondansetron‡	兩劑 8 mg	無	無
CINV 對照療程			
口服 Dexamethasone	20 mg	無	無
口服 Ondansetron‡	兩劑 8 mg	8 mg 一天兩次	8 mg 一天兩次

*Fosaprepitant 安慰劑和 dexamethasone 安慰劑(使用於第一天)用於維持試驗之盲性。

†Dexamethasone 於第 1 天化學治療進行前 30 分鐘使用。使用 12 mg 劑量係考量 fosaprepitant 療程的藥物交互作用而調整。(參見臨床藥理)。

‡第一劑 ondansetron 於第 1 天化學治療進行前 30 至 60 分鐘服用，第一劑服用後 8 小時再服用第二劑。

Fosaprepitant 的療效係依據表 4 所列之主要及次要試驗指標進行評估，結果顯示延遲期和整體治療期間的完全反應優於對照療程。

表 4

接受中致吐性化療療法治療者中的病患比例，依治療組別與治療期別列表

試驗指標	Fosaprepitant 療程 (N = 502)*	對照療程 (N = 498)*	P-值
主要試驗指標	%	%	
完全反應†			
延遲期‡	78.9	68.5	<0.001
關鍵次要試驗指標			
完全反應†			
整體治療期間§	77.1	66.9	<0.001
急性期¶	93.2	91	0.184

*N: 意圖治療族群的病患數。

†完全反應= 沒嘔吐及沒使用救援治療。

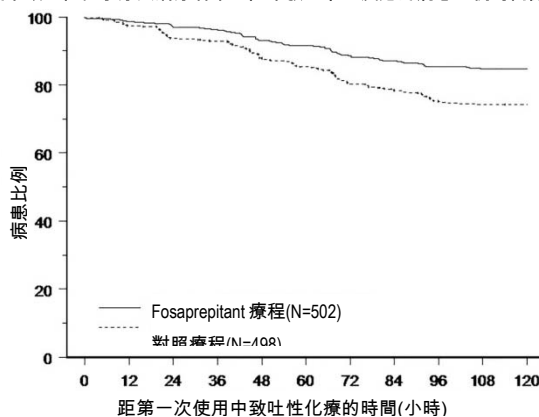
‡延遲期=使用化學治療後 25 至 120 小時。

§整體治療期間=使用化學治療後 0 至 120 小時。

¶急性期=使用化學治療後 0 至 24 小時。

圖 1 的 Kaplan-Meier curves 分析圖顯示，相對於對照療程組，fosaprepitant 療程組首次發生嘔吐反應的時間比較長(對數等級檢定之類別 p 值<0.001)。

圖 1: 接受中致吐性化療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



Fosaprepitant 療程：第 1 天使用 fosaprepitant 150 mg、並口服 ondansetron 16 mg 及 dexamethasone 12 mg，於第 2 與第 3 天每 12 小時服用 ondansetron 之安慰劑。

對照療程：第 1 天口服 16 mg ondansetron 及 20 mg dexamethasone，於第 2 與第 3 天口服 8 mg ondansetron 一天兩次。

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化療藥物在初次或重複使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。

用法用量

靜脈輸注用的止嘔吐(EMEND IV)為一種含有 polysorbate 80 (PS80)並經過冷凍乾燥的 aprepitant (EMEND[®])前驅藥。

EMEND IV 150 mg

EMEND IV 150 mg 須在第 1 天化學治療進行前約 30 分鐘，以 20-30 分鐘靜脈輸注的方式使用。EMEND IV 須如下表所列方式併用一種皮質類固醇和一種 5-HT₃ 拮抗劑。在開始併用 EMEND IV 150 mg 進行治療前，必須參閱所選用的 5-HT₃ 拮抗劑仿單。

用於預防高致吐性癌症化療藥物所引起的噁心嘔吐之建議劑量如下：

	第一天	第二天	第三天	第四天
EMEND IV	150 mg 靜脈注射	無	無	無
Dexamethasone**	12 mg 口服	8 mg 口服	兩次 8 mg 口服	兩次 8 mg 口服

5-HT ₃ 拮抗劑	參見選用的 5-HT ₃ 拮抗劑仿單中最適劑量資訊	無	無	無
-----------------------	--------------------------------------	---	---	---

**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，在第三天及第四天傍晚須再次服用。Dexamethasone 的劑量是考慮藥物交互作用而決定。

用於預防中致吐性癌症化療藥物所引起的嘔心嘔吐之建議劑量如下：

	第一天
EMEND	150 mg 靜脈注射
Dexamethasone**	12 mg 口服
5-HT ₃ 拮抗劑	參見選用的 5-HT ₃ 拮抗劑仿單中最適劑量資訊

**Dexamethasone 須在第一天化學治療進行前 30 分鐘服用。Dexamethasone 的劑量是考慮藥物交互作用而決定。

泡製 EMEND IV 150 mg 注射液

- 以無菌操作，將 5 mL 的生理食鹽水注入小瓶。請務必將生理食鹽水沿著瓶壁加入小瓶，以防產生泡沫。輕輕旋動小瓶。切勿用力震搖或將生理食鹽水直接射入小瓶。
- 以無菌操作，準備一個裝有 145 mL 生理食鹽水的輸注袋。
- 以無菌操作，將小瓶中的溶液全部抽出，並轉注入裝有 145 mL 生理食鹽水的輸注袋，如此即得總量為 150 mL 的溶液。輕輕將輸注袋倒轉 2-3 次。

泡製後的最終藥物溶液在室溫環境下(25°C[含]以下)可維持穩定 24 小時。

泡製後最終藥物溶液的外觀與稀釋液的外觀相同。使用前，泡製後最終藥物溶液應目視檢查是否出現微粒異物或變色的現象。

不相容性

EMEND IV 與任何含有二價陽離子(如 Ca²⁺、Mg²⁺)的溶液不相容，包括 Hartman 氏液及乳酸林格氏液。EMEND IV 絕不可用物理及化學相容性尚未確立的溶液進行泡製或混合使用。

一般用藥須知

EMEND IV 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。

不同年齡、性別、種族或不同 BMI 使用 EMEND 時，劑量無須調整。

對嚴重腎功能不全患者(肌酐廓清率 <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 IV 不可用於對 EMEND IV、aprepitant、polysorbate 80 或此產品的任何其它成份過敏的病人。

EMEND IV 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

由於 fosaprepitant 會快速轉化成 aprepitant(為弱至中度的 CYP3A4 抑制劑)，因此，當 fosaprepitant 與主要經由 CYP3A4 酵素代謝的口服藥物併用治療患者時必須謹慎；有些化療藥物是藉由 CYP3A4 酵素代謝(參見「藥物交互作用」)。CYP3A4 受到 fosaprepitant 150 mg 的微弱抑制會導致這些口服併用藥物的血中濃度升高(參見「藥物交互作用」)。

包括潮紅、紅斑、呼吸困難及全身過敏性反應/過敏性休克的立即性過敏反應案例曾發生於輸注 fosaprepitant 過程中或之後短時間內，這些過敏反應案例大多在停止輸注及適當的治療後可緩解。對具有過敏反應經驗的患者不建議再給輸注。

曾有注射部位反應通報於使用 EMEND IV(參見「副作用」)。包含血栓性靜脈炎和血管炎的嚴重注射部位反應大部分通報於同時併用施打例如 anthracycline 基類之發疱性(Vesicant)化療藥物，尤其是發生外滲時。有些併用發疱性化療藥物的病人也曾通報發生注射部位壞死的狀況。大部分注射部位反應會發生在第一次、第二次或第三次接受單一劑量的 EMEND IV，在某些情形，此反應會持續二個星期或更久。治療嚴重的注射部位反應包含藥物治療，及某些情況需要手術介入。

Fosaprepitant 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，每一個治療週期，開始施打 fosaprepitant 後的 2 週內，均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」)。

施打 fosaprepitant 期間及之後 28 天，荷爾蒙避孕藥的功效可能會降低，於使用 fosaprepitant 治療期間，應使用其他替代或輔助性避孕法並於注射 fosaprepitant 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 IV 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

EMEND IV 在靜脈輸注後會快速轉化成 aprepitant。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 aprepitant 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 IV 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，aprepitant 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

於靜脈輸注後，fosaprepitant 可快速轉化成 aprepitant。因此將 fosaprepitant 和會與口服 aprepitant 發生交互作用的藥物合併授予可能也會發生藥物交互作用。下列資訊係源

自口服 aprepitant 的研究，以及以 fosaprepitant 併用 dexamethasone、midazolam 或 diltiazem 所進行的研究。

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

EMEND IV 150 mg 為單劑施打，是 CYP3A4 弱度抑制劑，且不是其誘發劑。EMEND IV 150 mg 預期對 CYP2C9 的誘發不會多於口服 aprepitant 的誘發。

Fosaprepitant/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，而 EMEND IV 150 mg 是 CYP3A4 酵素的弱度抑制劑，兩者均能增加同樣經由 CYP3A4 代謝的口服併用藥物的血中濃度。不能與 fosaprepitant 同時使用的藥物包括：pimozone、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 fosaprepitant 併用時，這些藥物的血中濃度可能降低。

屬於 P-醱原蛋白傳導物質(P-glycoprotein transporter)受質的藥物應該不會與 fosaprepitant 產生交互作用，因為在藥物交互作用的臨床研究中，口服 aprepitant 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，在療程第一天給予 EMEND 125 mg，第二天和第三天給予 EMEND 80 mg，其對於 ondansetron、granisetron 或 hydrodolasetron(dolasetron 的活性代謝物)的藥物動力學並未造成具有臨床意義的影響。

皮質類固醇(Corticosteroids)：

Dexamethasone：Fosaprepitant 150 mg 為單劑量靜脈注射，僅在療程中第一天施打，當於第 1、2、及第 3 天，每天併用單劑口服 dexamethasone 8 mg，由於 dexamethasone 是 CYP3A4 的受質，dexamethasone 在第 1 和第 2 天的 AUC_{0-24h} 增加 2 倍。當於療程第一天併用 fosaprepitant 150 mg IV 時，須將 dexamethasone 的常用口服劑量減少約 50%，以達到未與併用 fosaprepitant 150 mg 時同樣的曝藥量(參見「用法用量」)。

Methylprednisolone：在療程當中，第一天口服給予 aprepitant 125 mg 和靜脈注射 methylprednisolone 125 mg，第 2 和第 3 天則每天口服給予 aprepitant 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。

化療藥物：在臨床研究上，口服 aprepitant 療程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、ifosfamide、cyclophosphamide、irinotecan 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。使用這些藥物或其他只要經由 CYP3A4 代謝的化療藥物的患者應謹慎併用監視。Aprepitant 上市後，曾有併用 ifosfamide 發生神經毒性案例的通報，一種與使用 ifosfamide 相關的不良反應(參見「注意事項」)。

Docetaxel：在另一項藥物動力學試驗中得知，口服 aprepitant(CINV 療程)對於 docetaxel 的藥物動力學沒有影響。

Vinorelbine：在另一項藥物動力學試驗中得知，口服 aprepitant(CINV 療程)對於 vinorelbine 的藥物動力學沒有影響。

Warfarin：曾針對健康受試者穩定地給予抗凝血藥物 warfarin 長期治療法，於第一天給予單一劑量口服 aprepitant 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 不受口服 aprepitant 影響，但於口服 aprepitant 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，在每一個治療週期中，於開始投予 fosaprepitant 後的 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 aprepitant 125 mg，第 2 和第 3 天則每天口服 aprepitant 80 mg，同時在進行此 3 天口服 aprepitant 療程之前以及第 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 天服用 aprepitant 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%。雖然在第 10 天時，口服 aprepitant 對 norethindrone 的 AUC 並無影響，但第 9 至 21 天 norethindrone 的最低血中濃度降低 60%。

投予 fosaprepitant 期間及之後的 28 天，荷爾蒙避孕藥的效力可能會降低。於使用 fosaprepitant 治療期間，以及注射 fosaprepitant 後的一個月期間，應使用其他替代或輔助性避孕法。

Midazolam：Fosaprepitant 150 mg 為單劑量靜脈注射，僅在療程中第一天施打，當於第 1 天及第 4 天併用單劑口服 midazolam 2 mg，使 midazolam 第 1 天的 AUC_{0-∞} 約增加為 1.8 倍，對第四天的 AUC_{0-∞} 則沒影響。Fosaprepitant 150 mg 於療程第一天單劑使用，為 CYP3A4 弱度抑制劑，未觀察到其第 4 天對 CYP3A4 酵素抑制或誘發的證據。

其他藥物對 Aprepitant 藥動學的影響

Aprepitant 是 CYP3A4 的受質；因此，fosaprepitant 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 fosaprepitant 與強力的 CYP3A4 抑制劑(例如：ketoconazole)併用時，必須謹慎進行；但是 aprepitant 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，fosaprepitant 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，因而降低其藥效。

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 125 mg 的口服 aprepitant，會使 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。Fosaprepitant 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 375 mg 的口服 aprepitant，會使 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。Fosaprepitant 與可誘發 CYP3A4 活性的藥物併用時，可能使血中濃度降低，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，以 15 分鐘的時間輸注 100 mg 的 fosaprepitant，並每天三次投予 diltiazem 120 mg 之後，aprepitant 的 AUC 升高了 1.5 倍，diltiazem 的 AUC 也升高了 1.4 倍。藥物動力學的作用會使舒張壓出現小幅但具臨床意義的降低現象(併用 fosaprepitant 時會降低 16.8 mm Hg，未併用 fosaprepitant 時會降低 10.5 mm Hg)，也可能會使收縮壓出現小幅但具臨床意義的降低現象(併用 fosaprepitant 時會降低 24.4 mm Hg，未併用 fosaprepitant 時會降低 18.8 mm Hg)，但並不會使心跳速率或 PR 間隔出現具臨床意義的變化、或超出單獨使用 diltiazem 所發生的變化。

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

Fosaprepitant 的整體安全性約經 1600 位受試者作過評估。

預防化療引起的嘔心和嘔吐(CINV)

中致吐性癌症化學療法(MEC)

在一項以活性藥物作為對照、患者接受中致吐性癌症化學療法的臨床試驗中，比較 504 位接受單劑 EMEND IV 併用 ondansetron 及 dexamethasone (fosaprepitant 療程)患者和 497 位僅接受 ondansetron 及 dexamethasone (對照療程) 患者的安全性。以下是曾通報於使用 fosaprepitant 療程，與藥物有關且發生率高於標準療程的不良反應。

[常見(≥1/100, <1/10)，不常見(≥1/1000, <1/100)]

心臟方面異常：

不常見：心悸

胃腸道方面異常：

常見：便秘

不常見：腹脹、腹痛、上腹痛、消化不良

一般性異常以及用藥部位的情況：

常見：注射部位疼痛

不常見：虛弱無力

感染及侵染：

不常見：口腔念珠菌感染

代謝與營養方面異常：

不常見：食慾減退

呼吸、胸部、和縱膈腔方面異常：

不常見：咳嗽、口咽疼痛、喉嚨刺激

血管方面異常：

不常見：熱潮紅(hot flush)

高致吐性癌症化學療法(HEC)

在一項以活性藥物對照的臨床研究中，針對接受高致吐性化療藥物的病患，評估 1143 位病患接受單劑 EMEND IV 150 mg，相較於 1169 位病患接受 EMEND (aprepitant) 三天療程的安全性。其安全性與 fosaprepitant 的 MEC 研究所見大致相似。

下列為使用 fosaprepitant 150 mg 之受試者所通報的重要藥物相關臨床不良事件，且未通報於先前以口服 aprepitant 的臨床研究或 fosaprepitant 的 MEC 研究：

[不常見(≥1/1000, <1/100)，罕見(≥1/10,000, <1/1,000)]

全身性反應與注射部位反應：

不常見：輸注部位紅斑、輸注部位搔癢

罕見：輸注部位硬塊

研究：

不常見：血壓升高

皮膚和皮下組織異常：

不常見：紅斑

血管方面異常：

不常見：潮紅、血栓性靜脈炎(大部分為注射部位血栓性靜脈炎)

由於 fosaprepitant 會轉化成 aprepitant，因此一般認為，使用 aprepitant 時所出現的不良事件可能也會發生於使用 EMEND IV。針對口服 aprepitant 試驗的完整安全性資料，請參見 EMEND 仿單。

上市後的使用經驗

下列不良反應為上市後使用期間確認的，由於這些反應來自不確定族群大小的主動回報，故無法有效估算發生率或建立其與藥品間的關連。

皮膚及皮下組織異常：搔癢、疹子、蕁麻疹、罕見的史蒂夫-強生症候群/毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis)。

免疫系統失調：過敏反應(包括 anaphylactic reactions)/過敏性休克。

曾有輸注 fosaprepitant 過程中發生立即性過敏反應的案例，可能產生下列症狀：潮紅、紅斑、呼吸困難(見注意事項)。

用藥過量

目前尚無治療 EMEND 用藥過量的確切資訊。健康人對單一劑量高達 200 mg 之 fosaprepitant IV 與 600 mg 之 aprepitant 的耐受性良好。在 33 位使用 200 mg fosaprepitant 的受試者中，有 3 位發生輕度的注射部位血栓。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 IV 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。

貯存須知

儲存在 2-8°C (36-46°F)。

泡製後最終藥物溶液於 25°C 條件下可存放 24 小時。

以微生物學觀點，開啟的藥物必須立即使用。否則使用者須注意使用前的存放時間及條件，通常在 2-8°C 不超過 24 小時。

包裝

透明玻璃小瓶裝乾粉，以橡皮塞上蓋、鋁環彌封、灰色塑膠外蓋。每小瓶含 150 毫克 fosaprepitant。1 支盒裝。

製造廠：Patheon Manufacturing Service LLC

廠址：5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, USA

包裝廠：Merck Sharp & Dohme B.V.

廠址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義路五段 106 號 12 樓