



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：邱文祥

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

103 年 11 月第 117 期

本期專題

1. 新藥介紹：Akynzeo® (netupitant and palonosetron)
2. 藥物安全資訊：Xolair® (omalizumab) 可能增加心血管及腦血管事件的風險

新藥介紹：Akynzeo® (netupitant and palonosetron)

撰稿：陳瑩倫藥師；校稿：樓亞洲組主任

壹、前言

對癌症病患來說，化療藥品常會引起令人害怕的副作用，例如：骨髓抑制，白血球過低而增加感染的風險等，還有一些副作用會造成生活上的困擾，例如：掉髮；然而，看似不嚴重的副作用，如：噁心嘔吐，若控制不佳，除了影響病人食慾及服藥順從性，所產生的脫水、營養不良、血球指數不理想等，更可能造成藥物治療上的延遲，進而影響療效。

化學治療引起的噁心嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 可分為三種：急性 (acute emesis)，主要發生在投予化療藥品後 1 到 2 小時內就會發生，且在 4 到 6 小時便會達到高峰，通常給藥後 24 小時內發生的噁心嘔吐皆會歸在急性發作；延遲性 (delayed emesis)，主要發生在化學治療後的 24 小時，甚至是數天；預期性 (anticipatory emesis)，通常出現在治療開始前，受到氣味、味道、視覺感受、思考影響，或是因焦慮而導致，且前次治療產生嚴重噁心嘔吐的病人更易發生。¹

根據 2004 Perugia Antiemetic Consensus Guideline，將各種不同化療藥品依致吐發生率，分為四類：高致吐、中致吐、低致吐及微致吐。² 為了治療或預防化療病人的嘔吐症狀，臨床上有下列幾種藥品可供選擇：(一) 血清素抑制劑 (5-HT₃ receptor antagonist)，例如：Kytril® (granisetron)、Zofran® (ondansetron)；(二) Substance P/neurokinin-1 (NK₁) receptor

antagonists，例如：Emed[®] (aprepitant)；(三)類固醇，例如：dexamethasone。此外，止吐劑依療效高低，區分為高治療指數及低治療指數。高治療指數藥品包含血清素抑制劑 (5-HT₃ receptor antagonist)、NK₁拮抗劑 (neurokinin-1 receptor antagonists) 及類固醇；低治療指數藥品則為多巴胺拮抗劑 (dopamine receptor antagonist)、benzodiazepine、抗組織胺 (antihistamine) 及第二代抗精神病藥品。³

然而，使用第一代血清素抑制劑時，需考慮病人在心電圖上的變化，如心律不整、QT 間隔延長等副作用；因應發展出的第二代血清素抑制劑，則有 Aloxi[®] (palonosetron)。與一代血清素抑制劑相比，palonosetron 是 5-HT₃ receptor 親合力更高 (約 30-100 倍)，半衰期更長 (約 40 小時) 的藥品，而 QT 延長的副作用尚未被提出討論。⁴ 2011 NCCN (national comprehensive cancer network) 指出，palonosetron 目前是 FDA 核可的血清素抑制劑中，唯一可治療延遲性嘔吐的藥品。⁵ 口服 palonosetron 劑型在 2008 年時經美國 FDA 核准，但卻未被順利運用在臨床上，目前 palonosetron 僅有針劑劑型 Aloxi[®]。不過，FDA 在今年 10 月核准了一口服劑型 Akynzeo[®] (netupitant and palonosetron)，適應症為預防化學治療引起的急性及延遲性噁心嘔吐。

貳、Akynzeo[®] (netupitant and palonosetron) 簡介

Akynzeo[®] 為一口服複方藥品，內含 netupitant 300 mg，屬於 substance P/neurokinin-1 (NK₁) receptor antagonists；及 palonosetron 0.5 mg，屬於血清素抑制劑 (5-HT₃ receptor antagonist)。口服 palonosetron 可用於預防化學治療引起的急性噁心嘔吐，netupitant 則可預防化學治療引起的急性和延遲性噁心嘔吐。⁶

參、臨床研究

Akynzeo[®] 用於預防化療引起的噁心嘔吐的療效實證依據，可用下列兩項來說明。

試驗一為一項多醫學中心，隨機、平行、雙盲對照臨床研究，一共收納 694 位平均年齡 53 歲的病人，投予含高致吐性化療藥品 cisplatin (平均劑量為 75 mg/m²) 前，實驗組 (N = 135) 給予口服 Akynzeo[®] (netupitant 300 mg、palonosetron 0.5 mg) 及口服 dexamethasone 12 mg，對照組 (N = 136) 則給予口服 palonosetron 0.5 mg、口服 dexamethasone 20 mg 和安慰劑，結果顯示，在急性期 (24 小時內)，Akynzeo 組別有 98.5% 的患者未出現任何嘔吐且不需額外藥物支持，palonosetron 組別患者比例為 89.7% ($p < 0.01$) (表一)。研究中亦指出，在延遲期和化學治療全程，使用 Akynzeo 組分別有 90.4% 和 89.6% 的病人未出現嘔吐症狀，palonosetron 組分別為 80.1% ($p < 0.01$) 和 76.5% ($p < 0.01$)。⁷

試驗二則收納 1455 位大於 18 歲，投予第一次療程，內含兩項中致吐性化療藥品：anthracycline 及 cyclophosphamide 的病人，Akynzeo[®] 組別 (N = 724) 和 palonosetron 組別 (N = 725) 給藥模式同試驗一，數據趨勢顯示與第一項研究類似 (表二)，Akynzeo 組別在急性、延遲性、全程分別有 88.4%、76.9%、74.3% 的患者未出現嘔吐或需要額外藥物支持，palonosetron 組別則分別為 85.0% ($p < 0.05$)、69.5% ($p < 0.01$)、66.6% ($p < 0.01$)。⁸

表一、Akynzeo[®]組與對照組在高致吐性化療藥品預防嘔吐療效比較

	實驗組 (Akynzeo [®])	對照組 (palonosetron)	p-value
未出現嘔吐且不需額外藥物支持 (Complete response, CR) 的比例 (%)			
延遲期	90.4	80.1	0.032
急性期	98.5	89.7	0.002
化學治療全期	89.6	76.5	0.003

表二、Akynzeo[®]組與對照組在中致吐性化療藥品，第一次療程，預防嘔吐療效比較

	實驗組 (Akynzeo [®])	對照組 (palonosetron)	p-value
未出現嘔吐且不需額外藥物支持 (Complete response, CR) 的比例 (%)			
延遲期	76.9	69.5	0.001
急性期	88.4	85.0	0.047
化學治療全期	74.3	66.6	0.001

肆、用法及藥物動力學

本藥用法為開始化學治療前 1 小時，投予一錠，於餐前或餐後服用。

服用 Akynzeo[®]後約 5 小時可達最大血中濃度，netupitant 給藥後 15 分鐘到 3 小時，即可測得血中濃度，其排除半衰期約為 80±29 小時；palonosetron 其口服生體可用率佳，約為 97%；血漿中蛋白結合率約為 62%，其排除半衰期約為 48±19 小時。

伍、不良反應與安全性

Akynzeo[®]用於預防高致吐性藥物 (cisplatin based chemotherapy) 及中致吐性藥物 (anthracyclines and cyclophosphamide based chemotherapy) 引起的噁心嘔吐，最常見的不良反應分別為消化不良 (4%)、疲勞乏力 (7%)、便秘 (3%)、紅斑 (3%)、頭痛 (9%)。造成肝功能指數上升 3 倍的比率則為 0.1 – 0.3%，上升 10 倍的比率則為 0%。

陸、禁忌與注意事項

已知對 Akynzeo[®]成分過敏者禁用。若同時併服血清素相關藥物，例如：selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 或 serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)，則需注意是否出現血清素症候群 (serotonin syndrome)。Akynzeo[®]內的 netupitant 成分，其被肝臟 CYP3A4 所代謝，Akynzeo[®]避免合併使用強力 CYP3A4 誘導劑，如 rifampin，因將會使 Akynzeo[®]血中濃度降低而減低療效。若與 CYP3A4 抑制劑併服，體內暴露會增加，但無調整劑量的必要。Akynzeo[®]懷孕分級為 C 級；對於中重度肝功能不全病人 (Child-Pugh score 5 – 8)，不需要調整劑量，嚴重肝功能不全病人 (Child-Pugh score >9) 的病人則避免使用。中重度腎功能

不全病人，Akynzeo[®]不需調整劑量，嚴重腎功能不全及末期腎病病人則避免使用。

柒、結論

化學治療引起的噁心嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 是個影響甚鉅的副作用，最好的處理方式就是預防它；依據 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 針對止吐劑的使用方式，合併使用三種類型藥品：NK₁ receptor antagonists、5-HT₃ receptor antagonist 及 dexamethasone，是目前預防高致吐性化療藥品之急性，及延遲性噁心嘔吐最佳組合；^{9,10} Akynzeo[®]為第一個口服複方止吐劑，且臨床試驗反應良好，對於病人服藥配合度應有所幫助，進而對癌症治療效果有所提升。

捌、參考資料

1. Uptodate, 2014. Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Available at <http://www.uptodate.com/>. Accessed Oct. 2014
2. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006; 17(1): 20-8.
3. 蘇芳玉、林勇志。預防化療引起噁心嘔吐之藥品。藥學雜誌 2012; 28: 36-41。
4. Uptodate, 2014. Netupitant and palonosetron: Drug information. Available at <http://www.uptodate.com/> Accessed Oct. 2014
5. Aapro MS. Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(6):1009-20.
6. Akynzeo[®] Highlights of Prescribing Information. Helsinn Healthcare SA.
7. Hesketh P J, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* Jul 2014; 25(7): 1340-46.
8. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014; 25(7):1328-33.
9. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity-state of the art. *Support Care Cancer.* 2011; 19Suppl 1:S43-7.
10. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997; 15(1):103-9.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、Xolair[®] (omalizumab) 可能增加心血管及腦血管事件的風險

美國藥物食品管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 於 2014 年 9 月 26 日發佈氣喘治療藥 Xolair[®] (omalizumab) 可能造成腦血管與心臟血流供應量下降，並將此加註於仿單警示。關於 Xolair[®] 的這項臨床試驗，使用該藥品及沒有使用該藥品的兩組，都沒有發現癌症風險率上升。然而試驗僅短短五年，FDA 無法完全排除致癌的風險，因此在仿單加上警示。

Xolair[®] 針劑用於 12 歲以上患有嚴重過敏性氣喘，對吸入性類固醇反應不佳者。FDA 建議正在使用此項藥品者，應該繼續使用 Xolair[®] 來治療，並且與其醫療專業人員討論相關問題。

貳、本院備藥品項

樂無喘凍晶注射劑[®]150 毫克，Xolair[®] (omalizumab) 150mg/vial.

參、參考資料

1. FDA drug safety communication. Available at:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm416408.htm>. Accessed Oct. 2014.