

Aprepitant 劑型包括於第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dexamethasone 8 mg及dexamethasone 12 mg。

標準劑型包括使用安非諾酮與口服dexamethasone 8 mg(第一天、第二天、第二次與第三天，每12小時服用一次)，且於第1天口服dexamethasone 20 mg。

適應症

與其他止吐劑併用，可以防止由高致吐性中致吐性癌症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

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療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	
Dexamethasone**	12 mg口服	8 mg口服	8 mg口服	8 mg口服
Ondansetron†	32 mg靜注	無	無	無

* EMEND 是在第一天化療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 是在第一天化療治療進行前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 是在第一天化療治療進行前30分鐘給藥。

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 是在第一天化療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 是在第一天化療治療進行前30分鐘給藥。Dexamethasone 的劑量是考慮藥物交互作用而決定。

† Ondansetron 8 mg 劑量是在第一天化療治療進行前30-60分鐘和第二天給藥後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。

並請參閱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(肌酸酐清除率 < 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 pimoizide、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；有些化療藥物是由 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，於每次化療週期併用 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，荷爾蒙避孕藥的效力可能會降低，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 會從泌乳大量的乳汁中排出。目前尚不知本藥品是否會由乳中排出。因為許多藥品會由乳中排出，而且 EMEND 可能會對哺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、是其強度抑制劑、也是其誘發劑。Aprepitant 也是 CYP2C9 的誘發劑。

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：pimoizide、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-糖蛋白(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：在治療當中，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 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：在治療當中，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 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給予抗凝血藥物 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 (R+) 或 (S)-warfarin 的血漿 AUC 不受 EMEND 影響，但於 EMEND 結束治療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，於每次化療週期併用 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 治療每次服藥前以及第4、8和15天口服 piperacillin/tobutamide 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天每天服用一類 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到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到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，荷爾蒙避孕藥的效力可能會降低，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，須考慮這些經由 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 治療每次服藥前以及第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 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，必須謹慎進行；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，必須謹慎。

Rifampin：在每天服用 600 mg rifampin (一種 CYP3A4 的強力誘發劑) 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 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 膠囊，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 膠囊，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 的整體安全性已在約3800位受試者作過評估。

高致吐性癌症化療療法

在兩項控制良好的臨床試驗中，病患接受高致吐性癌症化療療法，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 治療) 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 Cycle 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 治療則在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 治療是約0.6%，相較於標準療程是0.4%左右。

Aprepitant 治療較標準療程發生率最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 腹瀉(2.0%)。

中致吐性癌症化療療法

在一項控制良好的臨床試驗中，病患接受中致吐性癌症化療療法治療，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)，最多達六個化療週期。EMEND 併用 ondansetron 和 dexamethasone (aprepitant 治療) 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 Cycle 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 治療則在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 治療是約1.1%，相較於標準療程是0.5%左右。

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

高致吐性癌症化療療法及中致吐性癌症化療療法

以下是在 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)

感染及傳染

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。

視力異常：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：心跳徐緩(bradycardia)。

血管方面異常：不常見：熱潮紅(hot flush)。

呼吸、胸膈和縱膈方面異常：常見：打嗝。不常見：因咽炎(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、嘔氣(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、腹瀉、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)、瘙癢症、皮膚病變(skin lesion)。

骨骼肌肉及結締組織方面異常：不常見：肌肉痠痛、肌痛。

腎臟和泌尿方面異常：不常見：多尿症、排尿困難、頻尿。

一般性異常及非感染部位的情況：常見：虛弱無力(asthenia)/倦怠。不常見：腹瀉、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。

在其他的臨床試驗中，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，進行癌症治療時接受 aprepitant，有位病患出現史蒂芬強生氏症候群(Stevens-Johnson syndrome)。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 的病患發生惡化及頭痛的症状。

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

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

止嘔吐 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 Sunnyside Ave., 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：美商默克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