

核准日期:

修改日期:

奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名: 奈妥匹坦帕洛诺司琼胶囊

商品名: 奥康泽® (Akynzeo®)

英文名: Netupitant and Palonosetron Hydrochloride Capsules

汉语拼音: Naituopitan Paluonuosiqiong Jiaonang

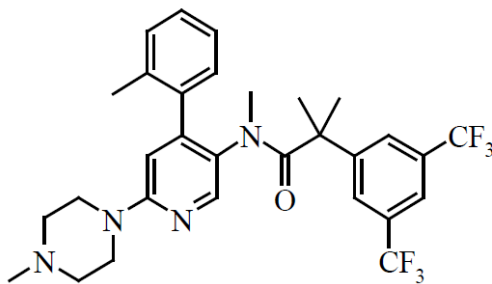
【成份】

本品为复方制剂, 其组份为: 每粒硬胶囊含奈妥匹坦 0.3g (0.1g/片×3片) 和盐酸帕洛诺司琼 0.5 mg (以 C₁₉H₂₄N₂O 计, 软胶囊 1 粒)。

1. 奈妥匹坦

化学名称: 2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N,2-二甲基-N-[4-(2-甲苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]丙酰胺

化学结构式:



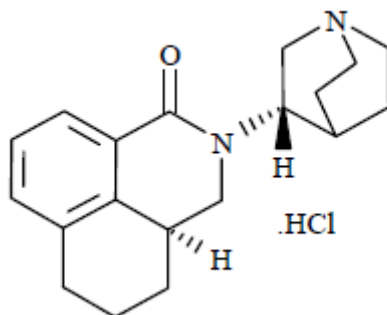
分子式: C₃₀H₃₂F₆N₄O

分子量: 578.61

2. 盐酸帕洛诺司琼

化学名称: 2-[1-氮杂双环(2.2.2)辛-3S-基]-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐

化学结构式:



分子式： $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$

分子量：332.87

本品辅料：

硬胶囊内容物：

奈妥匹坦片：微晶纤维素、蔗糖月桂酸酯、聚维酮 K-30、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅/二氧化硅水合胶体、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁

盐酸帕洛诺司琼软胶囊：甘油一酯水解酶(I型)、甘油、聚甘油油酸酯、纯化水、叔丁基对羟基茴香醚、明胶、甘油/山梨醇脱水山梨糖醇溶液（50:50）、二氧化钛

硬胶囊壳：

明胶、二氧化钛、黄色氧化铁、红色氧化铁、印刷油墨

【性状】

本品为一粒0号硬胶囊，以黑色油墨印制“HE1”的白色囊体和焦糖色囊帽构成，内容物为三个片剂（奈妥匹坦片）和一粒软胶囊（盐酸帕洛诺司琼胶囊）。

【适应症】

用于成年患者：

- 预防高度致吐性化疗引起的急性和延迟性恶心和呕吐。
- 预防中度致吐性化疗引起的急性和延迟性恶心和呕吐。

【规格】

每粒硬胶囊含奈妥匹坦0.3g(0.1g/片×3片)和盐酸帕洛诺司琼0.5 mg(以 $C_{19}H_{24}N_2O$ 计，软胶囊1粒)。

【用法用量】

剂量

成人

在每个化疗周期开始前约1小时服用1粒（0.3g / 0.5 mg）胶囊。

与本品联合使用时，需将推荐的口服地塞米松剂量下调约50%。

老年人

在老年患者中，无需调整剂量。由于活性物质的半衰期长且该人群的用药经验有限，因此，本品应慎用于75岁以上患者中。

儿童

尚未确立本品用于儿童的安全性和有效性，目前尚无儿童用药剂量建议。

特殊人群

肾功能不全者

对于轻度至重度肾功能不全患者无需调整剂量。奈妥匹坦的肾排泄可忽略不计。轻度至中度肾功能不全，对帕洛诺司琼的药代动力学参数没有显著影响。与健康受试者相比，重度肾功能不全患者静脉给药帕洛诺司琼后全身总暴露量约增加28%。尚未在需血液透析的终末期肾病患者中进行帕洛诺司琼或奈妥匹坦的药代动力学研究，尚无本品在这些患者中的有效性或安全性数据，应避免使用本品。

肝功能不全者

对于轻度或中度肝功能不全的患者（Child-Pugh 评分 5-8）无需调整剂量。重度肝功能不全患者（Child Pugh 评分 ≥ 9 ）中的数据有限，由于重度肝功能不全患者可能会使奈妥匹坦的暴露量增加，因此，应慎用于本品。

给药方法

口服。硬胶囊应整粒吞服。本品可与食物同时服用，或不与食物同时服用。

【不良反应】

国外开展的临床研究中，报告的本品的常见不良反应（ADRs）有头痛（3.6%）、便秘（3.0%）和疲乏（1.2%）。这些事件均不属于严重事件。

不良反应列表

在三项双盲、阳性对照研究中评价了本品的安全性特征，1169名肿瘤患者接受了至少一个周期的高度或中度致吐性化疗，使用本品报告的不良反应发生率高于单独口服0.5 mg帕洛诺司琼的发生率，按照MedDRA身体系统器官分类和频率列示如下。

频率分类的惯例如下：十分常见（ $\geq 10\%$ ）

常见（1%~10%，含1%）

偶见（0.1%~1%，含0.1%）

罕见（0.01%~0.1%，含0.01%）

十分罕见（<0.01%）

不详（不能根据现有的数据进行估计）

表 1A. 按照系统器官分类列示的不良反应

系统器官分类	常见不良反应	偶见不良反应	罕见不良反应
感染及侵染类疾病			膀胱炎
血液及淋巴系统疾病		中性粒细胞减少症	白细胞减少症
		白细胞增多症	淋巴细胞增多症
代谢及营养类疾病		食欲下降	低钾血症
精神病类		失眠	急性精神病
			情绪改变
			睡眠障碍
各类神经系统疾病	头痛	头晕	感觉减退
眼器官疾病			结膜炎
			视物模糊
耳及迷路类疾病		眩晕	
心脏器官疾病		一度房室传导阻滞	心律不齐
		心肌病	二度房室阻滞
		传导障碍	束支阻滞
			二尖瓣关闭不全
			心肌缺血
		室性期外收缩	
血管与淋巴管类疾病		高血压	低血压
呼吸系统、胸及纵隔疾病		呃逆	
胃肠系统疾病	便秘	腹痛	吞咽困难
		腹泻	舌苔
		消化不良	
		肠胃气胀	
		恶心	
皮肤及皮下组织类疾病		脱发	
		荨麻疹	
肌肉骨骼及结缔组织疾病			背痛
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏	乏力	发热感
			非心源性胸痛
			产品味道异常
各类检查		转氨酶升高	血胆红素升高
		血碱性磷酸酶升高	血肌酸磷酸激酶 MB 升高
		血肌酐升高	心电图 ST 段压低
		心电图 QT 间期延长	心电图 ST-T 段异常
			肌钙蛋白升高

特定不良反应的描述

由于本品的常见不良反应发生频率与单独口服帕洛诺司琼的频率相似，因此没有归因于新成分奈妥匹坦的常见不良反应。曾报道眼部肿胀、呼吸困难和肌痛为口服帕洛诺司琼的不良反应，而在本品的研究过程中并未出现这些不良反应，这些反应均不常见。

帕洛诺司琼注射液上市后报道过十分罕见的过敏反应、速发过敏反应类速发过敏性反应和休克。

在**一项亚洲区域多中心III期临床研究NETU-12-07**中，中国人群中观察到的安全性特征与国外人群大致相似，未发现新的安全性信号。

【禁忌】

对本品的活性物质或任何辅料过敏者禁用。

孕妇禁用。

【注意事项】

本品不应在化疗后用于预防恶心和呕吐，除非与另外的化疗相关。

本品不应在化疗后用于治疗恶心和呕吐。

由于在重度肝功能不全患者中的可用数据有限，因此本品应慎用于重度肝功能损伤患者。

如果患者正在同时使用主要通过CYP3A4代谢和治疗范围窄的口服用活性物质，如环孢菌素、他克莫司、西罗莫司、依维莫司、阿芬太尼、diergotamine、麦角胺、芬太尼和奎尼丁，则应慎重使用本品（见【药物相互作用】）。

便秘

由于帕洛诺司琼可能会延长大肠内的传送时间，因此有便秘史或亚急性肠梗阻病史的患者应在给药后监测。曾报告与0.75mg帕洛诺司琼给药相关的便秘并伴随粪便梗塞而需住院治疗。

5-羟色胺综合征

当5-HT₃拮抗剂单独给药时或与其它5-羟色胺能药物(包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)以及5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI))联合给药时，曾报告有5-羟色胺综合征，并且一些报告的病例是致命性的。

与5-羟色胺综合征相关的症状可能包括以下症状和/或体征：精神状态改变(例如，躁动、幻觉、谵妄和昏迷)、自律神经失调(例如，心动过速、血压不稳定、头晕、发汗、潮红和体温过高)、神经肌肉症状(例如，震颤、僵硬、肌阵挛、反射亢进和不协调)、癫痫发作、以及胃肠道症状(例如，恶心、呕吐和腹泻)。应监测患者是否出现

5-羟色胺综合征，特别是本品和其他 5-羟色胺能药物联合用药时。如果出现 5-羟色胺综合征的症状，应停用本品，并启动支持治疗。使用前应告知患者出现 5-羟色胺综合征的风险增大，特别是当本品与其他 5-羟色胺能药物联合用药时。

QT间期延长

一项在健康的成年男性及女性的心电图研究中，分别口服200 mg或600 mg的奈妥匹坦联用口服0.5 mg或1.5 mg的帕洛诺司琼。研究表明心电图参数无重要的临床影响：观察超剂量给药（600 mg 奈妥匹坦和1.5 mg 帕洛诺司琼）16小时后发现，安慰剂和基线校正QTcI的最大点估值为7.0 ms（单侧95%置信上限为8.8 ms）。在给予研究药物后2天内的所有时间点，安慰剂和基线校正QTcI的点估值的95%置信上限始终保持在10 ms内。

但由于本品含有5-HT₃受体拮抗剂，本品应慎用于与使QT间期延长的药物同时用药或用于曾出现或可能出现QT间期延长的患者。慎用患者包括有QT间期延长、电解质异常、充血性心力衰竭、缓慢心律失常和传导障碍个人史或家族史的患者，以及包括正在服用抗心律失常药物或其它导致QT间期延长或电解质异常药物的患者。应在给药前矫正低血钾症和低镁血症。

属于 CYP3A4 底物的化疗药物

奈妥匹坦是一种CYP3A4的中度抑制剂，可使属于CYP3A4底物的化疗药物（如多西他赛）的暴露量增加（见【药物相互作用】）。因此作为CYP3A4底物的化疗药物（包括伊立替康），应监测其在患者中的毒性是否增加。此外，奈妥匹坦还可能会影响须通过CYP3A4代谢活化的化疗药物的效果。

辅料

本品含有山梨醇和蔗糖。本品禁用于有罕见遗传果糖不耐受症、葡萄糖-半乳糖吸收障碍或蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏的患者。

本品还可能含有源于大豆的微量卵磷脂。因此，对花生或大豆过敏的患者应密切监测超敏反应特征。

对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾驶和操作机器能力具有中度影响。由于可能诱发头晕、嗜睡或疲乏，患者如出现此类症状，切勿驾驶或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女/女性避孕：

育龄妇女在接受本品治疗期间不应怀孕或计划怀孕。在治疗前应对所有绝经前妇女进行妊娠试验。育龄妇女在治疗期间以及在本品治疗后 1 个月内均须采取有效的避孕措

施。

妊娠：

奈妥匹坦：

无妊娠女性使用奈妥匹坦的数据。动物研究表明存在生殖毒性，包括在兔中存在致畸作用且无安全范围（见【药理和毒理】）。

帕洛诺司琼：

无妊娠女性使用帕洛诺司琼的数据。关于生殖毒性，动物研究数据不能表明帕洛诺司琼会产生直接或间接的不良影响（见【药理和毒理】）。

妊娠期禁用本品。

哺乳：

尚不清楚帕洛诺司琼或奈妥匹坦是否会分泌到人的乳汁中。不能排除其对哺乳儿童的风险。哺乳期间禁用本品。在本品治疗期间以及末剂给药后 1 个月内均应终止哺乳。

【儿童用药】

尚未确立本品用于儿童的安全性和有效性，不推荐儿科患者使用。

【老年用药】

在老年患者中，无需调整剂量。由于活性物质的半衰期长且该人群的用药经验有限，因此，本品应慎用于 75 岁以上患者。

【药物相互作用】

当本品与其它 CYP3A4 抑制剂同时使用时，奈妥匹坦的血药浓度会升高。当本品与能诱导 CYP3A4 活性的药物同时使用时，奈妥匹坦的血药浓度会降低，这可能导致疗效降低。本品可使同时使用的通过 CYP3A4 代谢的药物的血药浓度升高。

在人体中，奈妥匹坦主要通过 CYP3A4 介导的肝代谢进行消除，少量通过肾排泄。在人体中剂量为 0.3g 时，奈妥匹坦为 CYP3A4 的底物和中度抑制剂。帕洛诺司琼通过肾排泄和代谢途径从体内消除，其中代谢途径由多种 CYP 酶介导。帕洛诺司琼主要通过 CYP2D6 进行代谢，次要代谢途径为通过 CYP3A4 和 CYP1A2 同工酶进行代谢。体外研究结果表明在临床相关浓度水平下，帕洛诺司琼不会抑制或诱导细胞色素 P450 同工酶。

口服奈妥匹坦与口服帕洛诺司琼的相互作用：

口服奈妥匹坦与口服帕洛诺司琼无临床相关的药代动力学相互作用。

本品与 CYP3A4 底物的相互作用：

地塞米松

单剂量 0.3g 奈妥匹坦与地塞米松方案（第 1 天为 20 mg，此后从第 2 天到第 4 天为 8 mg，每日两次）联合用药使地塞米松的暴露量随时间和剂量依赖性显著增加。与 0.3g 奈妥匹坦联合用药时，地塞米松的浓度-时间曲线下面积（AUC₀₋₂₄）（第 1 天）、AUC₂₄₋₃₆（第 2 天）以及 AUC₈₄₋₁₀₈ 与 AUC_{84-∞}（第 4 天）升高 2.4 倍。与地塞米松联合用药时，奈妥匹坦的药代动力学特征未改变。

因此，与本品联合用药时，口服地塞米松的剂量应下调约 50%。

化疗药物（多西他赛，依托泊苷，环磷酰胺）

与本品同时用药时，多西他赛和依托泊苷的暴露量分别增加 37%和 21%。环磷酰胺与奈妥匹坦同时用药后，未发现有一致的影响。

口服避孕药

本品与单次口服 60 μg 炔雌醇和 300 μg 左炔诺孕酮同时用药时，本品对炔雌醇的 AUC 无显著影响，左炔诺孕酮的 AUC 增加 1.4 倍；在临床上对激素避孕的有效性不太可能产生影响。未见奈妥匹坦和帕洛诺司琼的药代动力学发生相关改变。

红霉素和咪达唑仑

奈妥匹坦与红霉素和咪达唑仑分别同时用药时，红霉素和咪达唑仑的暴露量分别增加约 1.3 倍和 2.4 倍。此结果没有重要的临床意义。与红霉素或与咪达唑仑同时用药均未影响奈妥匹坦的药代动力学特征。本品与咪达唑仑或与通过 CYP3A4 代谢的其它苯二氮卓类药物（阿普唑仑，三唑仑）同时用药时，应考虑这些活性物质的血药浓度升高的潜在影响。

本品与 5-羟色胺能药物（如 SSRI 和 SNRI）

同时使用 5-HT₃ 拮抗剂和其它 5-羟色胺能药物（包括 SSRI 和 SNRI）后，曾报告有 5-羟色胺综合征（见【注意事项】）。

酮康唑和利福平对本品药代动力学的影响

奈妥匹坦主要通过 CYP3A4 进行代谢；所以与抑制或诱导 CYP3A4 活性的药物同时用药可能会影响奈妥匹坦的血药浓度。CYP3A4 抑制剂酮康唑与本品同时用药时，与单独使用本品相比奈妥匹坦的 AUC 升高 1.8 倍，最大血药浓度（C_{max}）升高 1.3 倍。与酮康唑同时用药不影响帕洛诺司琼的药代动力学。CYP3A4 诱导剂利福平与本品同时用药时，奈妥匹坦的 AUC 降低 5.2 倍，C_{max} 降低 2.6 倍。与利福平同时用药不影响帕洛诺司琼的药代动力学。因此与强效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑）同时用药时应慎重，要

避免与强效 CYP3A4 诱导剂（如利福平）同时用药。

其它相互作用

本品与以 P-gp 为底物的药物不太可能发生相互作用。奈妥匹坦不是 P-gp 的底物。在 12 天地高辛治疗方案中的第 8 天给药奈妥匹坦后，未观察到地高辛的药代动力学发生改变。

奈妥匹坦及其代谢产物不太可能抑制外排转运 BCRP 和葡醛酸化同工酶 UGT2B7，如果发生抑制，也没有临床意义。

体外数据表明奈妥匹坦可抑制 UGT2B7，这种影响的意义大小在临床上尚不确定。奈妥匹坦与这种酶的口服底物（如齐多夫定、丙戊酸、吗啡）同时用药时应慎重。

体外数据表明奈妥匹坦可抑制转运体 BCRP 外排。尚未确认该效应的临床相关性。

体外数据表明奈妥匹坦为一种 P-gp 抑制剂。在一项健康受试者中进行的研究表明，奈妥匹坦未影响地高辛（一种 P-gp 底物）的暴露量，而使其 C_{max} 增加 1.09 倍 [90%CI 0.9-1.31]。在癌症患者中，尤其是肾功能异常的癌症患者中，这种作用可能会更显著，不排除在临床上可能有相关性。因此，奈妥匹坦与地高辛或与其它 P-gp 底物（如达比加群或秋水仙碱）同时用药应慎重。

【药物过量】

无本品过量用药治疗的明确信息。在临床研究中曾将奈妥匹坦剂量加至 600 mg 以及将帕洛诺司琼剂量加至 6 mg，未发现任何安全问题。如果出现药物过量，则需停用本品，并给予常规支持治疗及药物监测。由于奈妥匹坦和帕洛诺司琼的止吐活性，呕吐的药物诱导未必有效。尚未进行透析研究。但由于帕洛诺司琼和奈妥匹坦具有广泛的分布容积，透析不太可能作为有效治疗用药过量的手段。

【临床试验】

本品开展了三项关键性的国际多中心研究，其中两项在国外开展，一项在包括中国大陆的 4 个亚洲国家或地区开展，证实了口服本品与地塞米松联用可预防高度和中度致吐性化疗引起的急性和延迟性恶心和呕吐。

国外临床试验

高度致吐性化疗 (HEC) 研究

一项在 694 名患者中开展的多中心、随机、平行分组、双盲、对照临床研究，在接受含顺铂（中位剂量= 75 mg/m²）化疗方案的癌症患者中评价单次口服奈妥匹坦和帕洛诺司琼的复方制剂与单次口服帕洛诺司琼相比的有效性和安全性。在 135 名单次口服本品（奈妥匹坦 0.3g 和帕洛诺司琼 0.5 mg）的患者和 136 名口服单药帕洛诺司琼 0.5 mg 的患者中评价了本品的有效性。

表 2 列出了本品与 0.5 mg 帕洛诺司琼组的治疗方案。

表 2. 口服止吐治疗方案 - HEC 研究

治疗方案	第1天	第2天至第4天
本品	本品（奈妥匹坦0.3g+ 帕洛诺司琼0.5 mg） 地塞米松12 mg	地塞米松8 mg，每日1次
帕洛诺司琼	帕洛诺司琼0.5 mg 地塞米松20 mg	地塞米松8 mg，每日2次

主要有效性终点为高度致吐性化疗给药开始后 120 小时内(整体期)的完全缓解(CR)率（指无呕吐发作，无急救用药）。

表 3 总结了此项研究的主要结果。

表 3. 按照治疗组和治疗期列示的顺铂化疗的患者缓解率

	本品 N=135 %	帕洛诺司琼 0.5 mg N=136 %	p 值
主要终点			
完全缓解 整体期 [§]	89.6	76.5	0.004
重要次要终点			
完全缓解 急性期 [‡]	98.5	89.7	0.007
延迟期 [†]	90.4	80.1	0.018
无呕吐			
急性期	98.5	89.7	0.007
延迟期	91.9	80.1	0.006
整体期	91.1	76.5	0.001
无明显恶心			
急性期	98.5	93.4	0.050
延迟期	90.4	80.9	0.004
整体期	89.6	79.4	0.021

[‡]急性期：顺铂治疗后 0 - 24 小时。

[†]延迟期：顺铂治疗后 25 - 120 小时。

[§]整体期：顺铂治疗后 0 - 120 小时。

中度致吐性化疗 (MEC) 研究

一项多中心、随机、平行分组、双盲、阳性对照、优效性研究中，在计划接受蒽环类抗生素和环磷酰胺方案第 1 周期以治疗恶性实体瘤的癌症患者中比较单次口服本品与单次口服 0.5 mg 帕洛诺司琼的有效性和安全性。在研究期间，含蒽环类抗生素-环磷酰胺的化疗方案属于中度致吐性。最新指南已将此方案更新为高度致吐性。

表 4 列出了本品与 0.5 mg 帕洛诺司琼组的治疗方案。

表 4、口服止吐治疗方案 – MEC 研究

治疗方案	第1天	第2天至第3天
本品	本品（奈妥匹坦0.3g+ 帕洛诺司琼 0.5 mg） 地塞米松12 mg	未接受止吐治疗
帕洛诺司琼	帕洛诺司琼 0.5 mg 地塞米松20 mg	未接受止吐治疗

第 1 周期结束后,患者可选择继续参加多周期延长期以接受与第 1 周期相同的治疗。对任何患者均未提前规定接受重复连续周期次数的限制。共 1450 名患者(本品 n=725; 帕洛诺司琼 n=725) 接受了研究药物治疗。其中 1438 名患者 (98.8%) 完成了第 1 周期, 1286 名患者 (88.4%) 在多周期延长期继续接受治疗。共 907 名患者 (62.3%) 完成了多周期延长期, 最多为 8 个治疗周期。

共 724 名患者 (99.9%) 接受了环磷酰胺治疗。所有患者都额外接受了多柔比星 (68.0%) 或表柔比星 (32.0%) 治疗。

主要有效性终点为化疗给药开始后 25-120 小时延迟期的 CR 率。

表 5 总结了此项研究的主要结果。

表 5. 按照治疗组和治疗期列示的接受蒽环类抗生素和环磷酰胺化疗的患者缓解率 – 第 1 个周期

	本品 N=724 %	帕洛诺司琼 0.5 mg N=725 %	p 值*
主要终点			
完全缓解 延迟期 [†]	76.9	69.5	0.001
重要次要终点			
完全缓解 急性期 [‡]	88.4	85.0	0.047
整体期 [§]	74.3	66.6	0.001
无呕吐			
急性期	90.9	87.3	0.025
延迟期	81.8	75.6	0.004
整体期	79.8	72.1	<0.001
无明显恶心			
急性期	87.3	87.9	N.S.
延迟期	76.9	71.3	0.014
整体期	74.6	69.1	0.020

* Cochran-Mantel-Haenszel 检验中的 p 值, 按照年龄段和地区进行分层

[‡]急性期: 蒽环类抗生素和环磷酰胺方案治疗后 0 - 24 小时

[†]延迟期: 蒽环类抗生素和环磷酰胺方案治疗后 25 - 120 小时

§整体期：蒽环类抗生素和环磷酰胺方案治疗后 0 - 120 小时

进入多周期延长期继续接受治疗的患者，最多额外接受 7 个化疗周期。在继续接受多周期治疗的患者中，持续使用本品维持整个重复周期的止吐作用。

通过呕吐生活功能指数（FLIE）问卷评估恶心和呕吐对患者日常生活的影响。本品组中总体上对日常生活无影响的患者所占比例（78.5%）比帕洛诺司琼组的比例（72.1%）高 6.3%（ $p=0.005$ ）。

中国及其他亚裔人群临床试验

在中国大陆、泰国、台湾和韩国开展了一项随机、双盲、双模拟、平行对照国际多中心研究，在 834 名接受以顺铂为基础化疗药物的患者中比较了奈妥匹坦/帕洛诺司琼与阿瑞匹坦格拉司琼临时联合用药预防化疗引起的恶心和呕吐的有效性和安全性。第 1 天于化疗前 1 小时单剂量口服奈妥匹坦/帕洛诺司琼与以下方案作比较：第 1 天阿瑞匹坦口服 125 mg、格拉司琼 IV 3mg，第 2、3 天阿瑞匹坦口服 80mg。两个治疗组都采用地塞米松（第 1 天 12mg，第 2-4 天 8mg/天）。主要研究终点为完全缓解率（CR，即在化疗开始后整体期 0-120 小时内无呕吐发作且无急救药物使用）。如果奈妥匹坦/帕洛诺司琼与阳性对照药组相比，在整体期（0-120 小时）内 CR 患者比例差异的置信区间下限（CI：双侧 95% CI 显著性水平）高于-10%，则认为可证明奈妥匹坦/帕洛诺司琼疗效的非劣效性。在采用性别作为分层变量的模型中，采用 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）检验对风险差异和相关 95% CI 实施了分析。

总体上，全分析集（FAS）有 828 名患者进入，大多数为男性，分别是奈妥匹坦/帕洛诺司琼组 70.6%、阿瑞匹坦、格拉司琼联合用药组 71.4%。两个治疗组中患者的平均年龄、身高、体重和体质指数（BMI）均相似。

828 名患者中 667 名来自中国，其中 339 名接受奈妥匹坦/帕洛诺司琼治疗，328 名接受阳性对照药治疗，两组人口统计学特征相似。

关键性结果总结如表 6 和表 7 所示。

表 6. 主要和次要疗效终点结果——总体人群

	奈妥匹坦/帕洛诺司琼 N=412 %	阿瑞匹坦、格拉司琼 N=416 %	风险差异 (95% CI) %
主要终点			
完全缓解 整体期§	73.8	72.4	1.5 (-4.5, 7.5)
次要终点			
完全缓解 急性期‡	84.5	87.0	-2.5 (-7.2, 2.3)

延迟期†	77.9	74.3	3.7 (-2.1, 9.5)
无呕吐发作			
急性期	85.2	87.5	-2.2 (-6.9, 2.4)
延迟期	79.4	76.2	3.3 (-2.4, 8.9)
整体期	75.0	74.0	1.1 (-4.8, 6.9)
无明显恶心			
急性期	89.8	87.3	2.6 (-1.7, 6.9)
延迟期	78.2	78.2	5.4 (-0.4, 11.2)
整体期	75.7	70.4	5.4 (-0.6, 11.4)

‡ 急性期：顺铂治疗后 0-24 小时

† 延迟期：顺铂治疗后 25-120 小时

§ 整体期：顺铂治疗后 0-120 小时

表 7. 主要和次要疗效终点结果——中国亚组人群

	奈妥匹坦/帕洛诺 司琼 N=339 %	阿瑞匹坦、格拉司琼 N=328 %	风险差异 (95% CI) %
主要终点			
完全缓解 整体期§	74.0	73.8	0.3 (-6.3, 7.0)
次要终点			
完全缓解			
急性期‡	84.4	87.8	-3.4 (-8.6, 1.8)
延迟期†	78.8	75.3	3.5 (-2.8, 9.9)
无呕吐发作			
急性期	85.3	88.1	-2.8 (-7.9, 2.3)
延迟期	80.2	77.4	2.9 (-3.3, 9.0)
整体期	75.2	75.6	-0.3 (-6.8, 6.2)
无明显恶心			
急性期	89.1	88.1	1.0 (-3.8, 5.8)
延迟期	77.9	73.8	4.1 (-2.4, 10.6)
整体期	74.9	71.0	3.9 (-2.8, 10.7)

‡ 急性期：顺铂治疗后 0-24 小时

† 延迟期：顺铂治疗后 25-120 小时

§ 整体期：顺铂治疗后 0-120 小时

总体人群及中国亚组的主要疗效分析结果均显示：本品不劣于作为标准对照药的格拉司琼和阿瑞匹坦的临时联合用药。并且，本品在大多数的次要疗效终点中的疗效更好，尽管两组间的差异多数无统计学显著性。

在接受高度致吐性化疗或中度致吐性化疗的患者中实施的多周期安全性研究

在一项独立研究中，对接受了第1周期和重复周期化疗（包括卡铂、顺铂、奥沙利铂和多柔比星方案）的413名患者进行随机分组，分别接受本品治疗（n=309）或阿瑞匹坦和帕洛诺司琼联合治疗（n=104）。在所有周期中安全性和有效性均得以保障。

【药理毒理】

药理作用

奈妥匹坦是一种人体P物质/神经激肽1（NK₁）受体的选择性拮抗剂。

帕洛诺司琼是一种5-HT₃受体拮抗剂，它与该受体的结合力强，与其它受体的亲和力弱或无亲和力。癌症化疗可能伴随出现恶心和呕吐，特别是当使用某些药物如顺铂时。5-HT₃受体位于外周的迷走神经末梢，以及中枢的化学感受器触发区。化疗药物通过刺激小肠嗜铬细胞释放5-HT而引起恶心和呕吐，然后5-HT通过激活位于迷走神经传入纤维上的5-HT₃受体引起呕吐反射。已知急性呕吐的发生依赖于5-HT，5-HT₃受体已被证明可选择性地刺激催吐反应。

延迟性呕吐主要与P物质激活速激肽家族神经激肽1（NK₁）受体（广泛分布于中枢和周围神经系统）有关。体外和体内试验显示奈妥匹坦可抑制P物质介导的反应。

奈妥匹坦可透过血脑屏障，人给予奈妥匹坦0.3g后6、24、48、72和96小时时纹状体中NK₁受体结合率分别为92.5%、86.5%、85.0%、78.0%和76.0%。

毒理研究

遗传毒性

奈妥匹坦 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、大鼠体内微核试验结果均为阴性。

帕洛诺司琼 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞（CHO / HGPRT）正向突变试验、离体肝细胞程序外 DNA 合成（UDS）试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性，但是中国仓鼠卵巢（CHO）细胞染色体畸变试验结果为阳性。

生殖毒性

大鼠每天经口给予奈妥匹坦剂量达30mg/kg（在雄性和雌性大鼠中分别相当于人每个化疗周期单次给药推荐剂量所产生AUC的1.9倍、3.7倍），对生育力或生殖功能未见影响。妊娠大鼠于器官发生期经口给予奈妥匹坦剂量达到30mg/kg/天（相当于人每个

化疗周期单次给药推荐剂量所产生 AUC 的 3.7 倍)，对胚胎-胎仔发育未见影响。妊娠兔在器官发生期经口给予奈妥匹坦 10mg/kg/天(相当于人每个化疗周期单次给药推荐剂量所产生 AUC 的 0.2 倍)或以上剂量时，观察到剂量依赖性的胚胎-胎仔发育的不良影响，胎仔外观和骨骼异常发生率增加，包括肢和爪的位置异常以及胸骨融合；30mg/kg/天剂量时观察到胎仔体重降低和母体毒性（即给药期间体重降低）。妊娠大鼠在器官发生期至哺乳期经口给予奈妥匹坦剂量达到 30mg/kg/天（相当于人推荐剂量所产生 AUC 的 3.7 倍）时，未对子代产生不良影响。

大鼠经口给予帕洛诺司琼达到 60mg/kg/天（按体表面积折算，约相当于人口服推荐剂量的 921 倍）对雄性和雌性大鼠的生育力和生殖功能未见影响。妊娠大鼠和兔在器官发生期经口给予帕洛诺司琼剂量均达到 60mg/kg/天（按体表面积折算，分别相当于人口服推荐剂量的 921 倍和 1841 倍），未观察到对胚胎-胎仔发育的影响。

致癌性

奈妥匹坦未进行动物长期致癌性试验。

在 CD-1 小鼠 104 周致癌性试验中，小鼠经口给予帕洛诺司琼 10、30、60mg/kg/天，未见致癌性，最高剂量所产生的帕洛诺司琼全身暴露（血浆 AUC）相当于人口服推荐剂量（0.5mg）所产生人体暴露（AUC=49.7ng·h/mL）的约 90 倍至 173 倍。在 SD 大鼠 104 周致癌性试验中，雄性和雌性大鼠分别经口给予帕洛诺司琼 15、30、60mg/kg/天和 15、45、90mg/kg/天，最高剂量所产生的帕洛诺司琼全身暴露（血浆 AUC）相当于人推荐剂量所产生人体暴露的 82 倍和 185 倍。在雄性大鼠中，帕洛诺司琼引起肾上腺良性嗜铬细胞瘤和合并良性和恶性嗜铬细胞瘤、胰岛细胞腺瘤和合并腺瘤和癌、垂体腺瘤发生率增加；在雌性大鼠中，帕洛诺司琼引起肝细胞腺瘤和癌，以及甲状腺 C 细胞腺瘤和合并腺瘤和癌发生率增加。

【药代动力学】

吸收

奈妥匹坦

尚无奈妥匹坦在人体中绝对生物利用度的数据；根据静脉奈妥匹坦的两项研究，预估奈妥匹坦在人体的生物利用度高于60%。

在单次口服研究中，给药后15分钟~3小时期间测量奈妥匹坦的血药浓度。血药浓度呈一级吸收过程，约在5小时内达到 C_{max} 。剂量从10 mg到0.3g范围时， C_{max} 和AUC参数呈超剂量比例升高。

在单次口服0.3g奈妥匹坦的82例健康受试者中，奈妥匹坦的 C_{max} 为 486 ± 268 ng/mL（均值±标准差），中位达峰时间（ T_{max} ）为5.25小时，AUC为 15032 ± 6858 h.ng/mL。在一项汇总分析中，奈妥匹坦在女性中的暴露量高于男性； C_{max} 增加1.31倍，AUC增加1.02倍，半衰期增加1.36倍。

高脂饮食后，奈妥匹坦的 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 分别增加1.1倍和1.2倍。

帕洛诺司琼

帕洛诺司琼口服给药后充分吸收，绝对生物利用度高达97%。健康受试者用缓冲溶液单次口服本品后，剂量从 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 到 $80\mu\text{g}/\text{kg}$ 范围时，帕洛诺司琼的平均 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均呈剂量依赖性。

在单次口服0.5mg帕洛诺司琼的36例健康男性和女性受试者中，帕洛诺司琼的 C_{max} 为 0.81 ± 1.66 ng/mL（均值±标准差），达峰时间（ T_{max} ）为 5.1 ± 1.7 小时。女性受试者（ $n=18$ ）的平均AUC比男性受试者（ $n=18$ ）高35%，其平均 C_{max} 比男性受试者高26%。在化疗前1小时单次口服0.5mg帕洛诺司琼的12例癌症患者中， C_{max} 为 0.93 ± 0.34 ng/mL， T_{max} 为 5.1 ± 5.9 小时。癌症患者的AUC比健康受试者高30%。高脂饮食不会影响口服帕洛诺司琼后的 C_{max} 和AUC。

分布

奈妥匹坦

癌症患者单次口服0.3g奈妥匹坦后，奈妥匹坦分布呈二室模型，估计中位全身清除率为20.5 L/h，且中央室的分布容积大（486 L）。在浓度10~1500 ng/mL范围内，奈妥匹坦及其2种主要代谢产物M1和M3的人体血浆蛋白结合率>99%。第3种主要代谢产物M2的血浆蛋白结合率>97%。

帕洛诺司琼

帕洛诺司琼的分布容积约为 8.3 ± 2.5 L/kg。约62%的帕洛诺司琼与血浆蛋白结合。

生物转化

奈妥匹坦

当口服奈妥匹坦的剂量 ≥ 30 mg时,人体血浆中可检出3种代谢产物(去甲基衍生物, M1; 氮氧化物衍生物, M2; OH-甲基衍生物, M3)。体外代谢研究表明,奈妥匹坦的主要代谢酶为CYP3A4,其次为CYP2D6和CYP2C9。单次口服0.3g奈妥匹坦后96小时内,平均血浆奈妥匹坦/血浆放射性(与原药和代谢产物总和相当)的比值范围为0.13~0.49。此比率呈时间依赖性,在给药后24小时内逐渐降低,这表明奈妥匹坦可被迅速代谢。M1、M2和M3的平均 C_{max} 分别约为原型药物的11%、47%和16%;相对于原型药物而言M2的AUC最低(14%),而M1和M3的AUC分别约为原型药物的29%和33%。在动物药效学模型中已证实代谢产物M1、M2和M3均有药理活性,其中M3的活性最强,M2的活性最弱。

帕洛诺司琼

帕洛诺司琼可通过多个途径代谢,约50%的药物代谢形成两种主要代谢产物:N-氧化-帕洛诺司琼和6-S-羟基-帕洛诺司琼。这些代谢产物的5-HT₃受体拮抗活性不到帕洛诺司琼的1%。体外代谢研究表明,帕洛诺司琼的主要代谢酶是CYP2D6,其次为CYP3A4和CYP1A2。然而,CYP2D6底物在弱代谢者和强代谢者中的临床药代动力学参数并无显著差异。

消除

奈妥匹坦

癌症患者单次服用本品后,奈妥匹坦呈多指数方式从体内消除,其表观平均消除半衰期为88小时。

肾脏清除不是奈妥匹坦相关物质的重要消除途径。平均分数低于1%的口服剂量奈妥匹坦以原型通过尿液排泄;从尿液和粪便分别总计回收了3.95%和70.7%的放射量。

在口服[¹⁴C]-奈妥匹坦120小时内,从尿液和粪便中回收了约半数的放射性。估计在给药后第29-30天通过这两种途径奈妥匹坦可完全消除。

帕洛诺司琼

6名健康受试者单次口服0.75 mg [¹⁴C]-帕洛诺司琼后,85%~93%的总放射性通过尿液排泄,5%~8%的总放射性通过粪便排泄。尿液排泄的原型帕洛诺司琼约占给药剂量的40%。健康受试者口服0.5mg帕洛诺司琼胶囊后,帕洛诺司琼的终末消除半衰期($t_{1/2}$)为 37 ± 12 小时(均值 \pm 标准差),而癌症患者中 $t_{1/2}$ 为 48 ± 19 小时。单次静脉输注约0.75 mg帕洛诺司琼后,健康受试者中帕洛诺司琼的总清除率为 160 ± 35 mL/h/kg(均值 \pm 标准差),肾清除率为 66.5 ± 18.2 mL/h/kg。

特殊人群

肝功能不全者

奈妥匹坦

虽然肝功能不全受试者与健康受试者间存在显著的个体差异,但与匹配的健康受试者相比,轻度($n=8$)、中度($n=8$)和重度($n=2$)肝功能不全受试者中奈妥匹坦的最大浓度和总暴露量均增加。轻度肝功能不全受试者中奈妥匹坦的暴露量(C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)比匹配的健康受试者分别高11%、28%和19%,中度肝功能不全受试者中奈妥匹坦的暴露量比匹配的健康受试者分别高70%、88%和143%。因此,对于轻度至中度肝功能不全的患者,无需调整剂量。重度肝功能不全患者(Child Pugh 评分 ≥ 9)中的数据有限。

帕洛诺司琼

肝功能不全受试者的帕洛诺司琼总清除率并未受影响。虽然重度肝功能不全受试者中,帕洛诺司琼的终末消除半衰期延长且平均全身暴露量升高,但并不足以说明需要下调给药剂量。

肾功能不全者

奈妥匹坦

在肾功能不全患者中未实施特定的实验来研究奈妥匹坦。在药代动力学实验中,少于5%的所有奈妥匹坦相关物质通过尿液排泄,少于1%的奈妥匹坦剂量以原型从尿液排出,因此单剂量服用后奈妥匹坦或代谢产物的累积均可忽略不计。此外,群体药代动力学研究表明奈妥匹坦的药动学参数与肾功能不全标志物无关联。

帕洛诺司琼

轻度至中度肾功能不全,不会显著影响帕洛诺司琼的药代动力学参数。重度肾功能不全患者中静脉帕洛诺司琼的全身总暴露量比健康受试者增加约28%。在一项群体药代动力学研究中,肌酐清除率(CL_{CR})下降患者的帕洛诺司琼清除率也降低,但这种降低并不会导致帕洛诺司琼暴露量发生显著的变化。

因此,本品用于肾功能不全患者时无需调整剂量。在终末期肾病患者中未评价奈妥匹坦与帕洛诺司琼。

【贮藏】 常温(30℃以下),密封保存。

【包装】 双铝泡罩包装,1粒/盒。

【有效期】 36个月

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20180235

【批准文号】 进口药品注册证号

【生产企业】

公司名称: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  **HELINN**

公司地址: Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland

生产企业: Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

生产地址: Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland

国内联系方式:

公司名称: 萌蒂(中国)制药有限公司



联系地址: 北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心西塔18层2-9单元

邮编: 100022

电话号码: +86 10 65636800

传真号码: +86 10 65636700