

口服末梢性 μ 型類鴉片受體拮抗劑

適秘效[®] 膜衣錠0.2毫克

Symproic[®] Tablets 0.2 mg

Naldemedine Tosylate



SHIONOGI

台灣塩野義製藥

本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

適秘效膜衣錠0.2毫克每一錠中含有Naldemedine tosylate 0.26 mg (相當於naldemedine 0.2 mg)

1.2 賦形劑

D-mannitol、croscarmellose sodium、magnesium stearate、hypromellose、talc、yellow ferric oxide

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

| 商品名 | 適秘效膜衣錠0.2毫克 | | |
|-------|------------------------|--|--|
| 性狀與劑型 | 黃色圓形膜衣錠 | | |
| 外觀 | | | |
| 大小 | 直徑約6.5 mm 厚度約3.5 mm | | |
| 重量 | 約0.12 g | | |
| 識別碼 | Ⓢ 222 : 0.2 | | |

2. 適應症

治療成人因鴉片類藥物引起之便秘(Opioid-induced constipation, OIC)。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

成人建議劑量為每日口服1次0.2 mg。

3.1.1 用法用量相關之使用注意事項

停止投與類鴉片藥物時，亦應停止投與本藥。

4. 禁忌

4.1 對本藥中任一成分曾發生過敏症之病人。

4.2 本品禁用於已知或疑似腸胃道阻塞或腸胃道穿孔之病人，或可能具復發性腸胃道阻塞風險之病人，因可能造成腸胃道穿孔。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 慎重投與(下列病人請慎重投與)

(1) 已知或疑似罹患局部或瀰漫性腸胃道管壁結構完整性降低相關疾病的病人(如：腸胃道潰瘍、憩室炎、浸潤性腸胃道癌症、腹膜轉移或克隆氏症)[可能會增加腸胃道穿孔的風險。(請參考「5.1.2 重要基本注意事項」)]

(2) 罹患腦瘤(包含轉移性)等血腦障壁受到破壞或疑似血腦障壁功能不全的病人[可能會出現類鴉片藥物戒斷症候群(請參考「5.1.2 重要基本注意事項」)或減低鎮痛效果。]

5.1.2 重要基本注意事項

(1) 在國外，曾有投與其他同類藥物後，出現腸胃道穿孔以致死亡的報告。若有激烈或持續性腹痛等疑似腸胃道穿孔的症狀時，請進行如停藥等適當處置。(請參考「5.1.1慎重投與」)]

(2) 可能會出現類鴉片藥物戒斷症候群(一般來說，投藥數分鐘或數日內出現大於等於3種下述徵象或症狀：焦慮、噁心、嘔吐、肌肉痛、流淚、流鼻水、散瞳、豎毛、流汗、腹瀉、打哈欠、發燒、失眠)，故應謹慎觀察，發現異常時請進行適當處置。[請參考「5.1.1慎重投與」及「9. 過量」]

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕或可能懷孕之婦女，僅在判斷治療利益大於風險時方才投藥。於孕期使用本藥，由於血腦障壁不成熟，可能會導致胎兒出現類鴉片藥物戒斷症狀。[孕期投藥之安全性尚未確立。在動物試驗中，在雌兔出現流產、早產、胎兒體重偏低；在大鼠可見分娩時母體死亡、出生率及新生兒存活率低與發育遲緩。此外，大鼠試驗發現藥物會分佈至胎兒，但無論是哪種動物試驗結果皆認為無致畸性¹⁾。]

6.2 哺乳

應考量本藥對母親的治療利益與對嬰兒的潛在風險，從而決定停止使用本藥或停止哺乳。[雖然仍不清楚本藥是否會分泌至人體乳汁，但在大鼠試驗則有分泌至乳汁的報告。]

6.4 小兒

於兒童及未滿18歲青少年之投藥安全性及有效性尚未確立。[無臨床使用經驗]

6.5 老年人

老年人無需調整劑量。但因一般老年人之生理功能下降，故應留意。

6.6 肝功能不全

輕度(Child-Pugh分類A)至中度(Child-Pugh分類B)肝功能不全的病人無需調整劑量。尚未評估於重度(Child-Pugh分類C)肝功能不全病人投與本藥後之藥物動力學，故應避免使用本藥於重度肝功能不全病人。

6.7 腎功能不全

腎功能不全的病人無需調整劑量。本藥無法以血液透析之方式移除。

7. 交互作用

本藥主要經由肝臟代謝酵素CYP3A4代謝。[請參考「11. 藥物動力學特性」]

併用藥物注意事項

| 藥品名 | 臨床症狀、處置方法 | 作用機轉、危險因子 |
|---|---|---------------------|
| CYP3A抑制劑 Itraconazole、 Fluconazole等 | 可能會使本藥血中濃度上升，而出現不良反應。應避免併用強效CYP3A抑制劑，如無法避免時應監控不良反應。[請參考「11. 藥物動力學特性」] | 本藥透過CYP3A4代謝可能會被抑制。 |
| CYP3A誘導劑 Rifampicin等 | 可能會使本藥血中濃度下降，而降低藥效，故不建議併用強效CYP3A誘導劑。[請參考「11. 藥物動力學特性」] | 本藥透過CYP3A4代謝可能會被促進。 |

| | | |
|------------------------------------|---|------------------------------|
| P-glycoprotein抑制劑 Cyclosporine等 | 可能會使本藥血中濃度上升，而出現不良反應。此外，血腦障壁可能受影響，因此，本藥腦中濃度可能會增加。 | 本藥透過p-glycoprotein的傳輸可能會被抑制。 |
|------------------------------------|---|------------------------------|

7.1 於體外試驗發現，naldemedine主要透過CYP3A4代謝²⁾。此外，naldemedine亦為P-醣蛋白(P-glycoprotein)的受質³⁾。

7.2 健康成年男性14例，單獨服用naldemedine 0.4 mg或併用cyclosporine 600 mg，空腹單次口服給藥。併用P-醣蛋白抑制劑cyclosporine時，naldemedine之AUC增為1.8倍、C_{max}增為1.4倍⁴⁾。

7.3 健康成人男女14例，單獨單次口服naldemedine 0.2 mg後，每日1次連續口服rifampicin 600 mg共17日，於第15日單次併用naldemedine 0.2 mg。併用CYP3A強效誘導劑rifampicin時，naldemedine之AUC降低83%、C_{max}降低38%⁵⁾。

7.4 健康成人男女14例，單獨單次口服naldemedine 0.2 mg後，連續口服itraconazole共7日(第1日每日2次200 mg，之後則連續6日、每日1次200 mg)，於第5日單次併用naldemedine 0.2 mg。併用CYP3A強效抑制劑及P-醣蛋白強效抑制劑itraconazole時，naldemedine之AUC增為2.9倍、C_{max}增為1.1倍⁶⁾。

7.5 健康成人男女14例，單獨單次口服naldemedine 0.2 mg後，連續口服fluconazole共7日(第1日每日1次400 mg，之後則連續6日、每日1次200 mg)，於第5日單次併用naldemedine 0.2 mg。併用CYP3A中度抑制劑fluconazole時，naldemedine之AUC增為1.9倍、C_{max}增為1.4倍⁶⁾。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資訊

8.2 臨床試驗經驗

已在臨床試驗中針對1500位病人評估naldemedine 0.2 mg的安全概況，包括1276位非癌症病人及224位癌症病人。naldemedine發生的不良事件(AE)通常是輕度和短暫的。

以慢性非癌症疼痛病人及OIC之安慰劑對照第三期臨床試驗中，因AE退出試驗的病人naldemedine組有4.8% (56/1163)，而安慰劑組有2.5% (29/1165)。在納入癌症病人及OIC的安慰劑對照臨床試驗中，因AE退出試驗的病人naldemedine組有7.1% (11/155)，安慰劑組有1.3% (2/152)。

8.2.1 重大不良反應

嚴重腹瀉：可能會出現嚴重腹瀉、導致脫水，故應謹慎觀察，發現異常時請進行含輸液等適當處置。

8.2.2 其他不良反應

表1 在安慰劑對照之第三期臨床試驗中通報的不良反應(慢性非癌症疼痛病人及OIC)

| 器官系統分類 | 非常常見 | 常見 | 不常見 | 罕見 | 非常罕見 |
|----------|------|-------------|-----|----|------|
| 胃腸消化系統異常 | | 腹瀉，腹痛，噁心，嘔吐 | | | |

非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100 to <1/10)；不常見(≥1/1,000 to <1/100)；罕見(≥1/10,000 to <1/1,000)；非常罕見(<1/10,000)。

表2 在安慰劑對照之臨床試驗中通報的不良反應(慢性癌症病人及OIC)

| 器官系統分類 | 非常常見 | 常見 | 不常見 | 罕見 | 非常罕見 |
|----------|------|----|-----|----|------|
| 胃腸消化系統異常 | 腹瀉 | 腹痛 | | | |

非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100 to <1/10)；不常見(≥1/1,000 to <1/100)；罕見(≥1/10,000 to <1/1,000)；非常罕見(<1/10,000)。

8.3 上市後經驗

下列不良反應為收集naldemedine上市後使用所發現，因這些通報屬於自發性報告，且無法確認其族群大小，所以不能正確評估其發生頻率或建立其與藥物使用之因果關係：

類鴉片藥物戒斷症候群(Opioid withdrawal syndrome)

9. 過量

體徵、症狀：國外臨床試驗(單次投藥0.01~3 mg)，於投藥1 mg時出現重度噁心、胃痙攣等類鴉片藥物戒斷症候群。此外，在國外臨床

試驗，投藥0.4 mg、1日1次連續兩週或連續四週時，投藥初期發現腸胃道不良反應發生率增加。

處置方法：無特定的解毒劑。目前雖無本藥過量的處置相關資料，若出現以上體徵或症狀時，請監控及依病人狀況對症下藥。此外，本藥無法以血液透析之方式移除。

10. 藥理特性

ATC code : A06AH05

10.1 作用機轉

10.1.1 對類鴉片受體的功能活性

對人類重組μ、δ、κ型類鴉片受體，本藥顯示具拮抗劑(antagonist)效果、不具促進劑(agonist)效果⁷⁾。

10.1.2 對類鴉片受體的結合親和性

在受體結合性試驗中，顯示本藥對人類重組μ、δ、κ型類鴉片受體具有結合親和性⁷⁾。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 對於便秘的作用

在皮下注射嗎啡及oxycodone誘發大鼠的小腸運輸蛋白阻斷模型，與蓖麻油誘發大鼠腹瀉模型中，單次口服投與本藥0.03 mg/kg以上，能改善嗎啡誘發之便秘⁸⁾。

10.2.2 對於嗎啡止痛作用的影響

單次口服投與本藥最高至3 mg/kg，對大鼠皮下注射嗎啡之止痛效果無明顯影響⁹⁾。

10.3 臨床前安全性資料

類鴉片藥物戒斷症候群

具嗎啡依賴性的大鼠單次口服投與本藥最高至1 mg/kg時，未發現具中樞性類鴉片藥物戒斷症候群¹⁰⁾。

11. 藥物動力學特性

11.1 血中濃度

11.1.1 健康成人

(1) 單次投與

健康成年男性或女性，空腹時(15例)或餐後(高脂肪飲食)(18例)單次口服0.2 mg naldemedine的藥物動力學參數如表3、平均血中濃度經時變化如圖1所示。與空腹投藥相比，餐後投藥之C_{max}降低35%、AUC幾乎相同。T_{max}則自空腹的0.75小時延後至2.50小時。雖然顯示食物攝取會造成吸收延遲，但認為不影響吸收量¹¹⁾。

表3 單次口服投與時的藥物動力學參數

| 投與量 (mg) | 用餐狀況 | 案例數 | C _{max} ^{※1} (ng/mL) | T _{max} ^{※2} (hr) | AUC _{0-inf} ^{※1} (ng•hr/mL) | T _{1/2,z} ^{※1} (hr) |
|----------|------|-----|--|-------------------------------------|---|---------------------------------------|
| 0.2 | 空腹 | 15 | 3.07 (18.7%) | 0.75 (0.50, 2.00) | 23.79 ^a (17.1%) | 10.9 ^a (14.3%) |
| 0.2 | 餐後 | 18 | 2.01 (19.0%) | 2.50 (0.75, 5.02) | 23.13 (14.0%) | 10.9 (17.9%) |

※1：幾何平均數 (%變異係數)

※2：中位數 (最小值, 最大值)

a : n=14

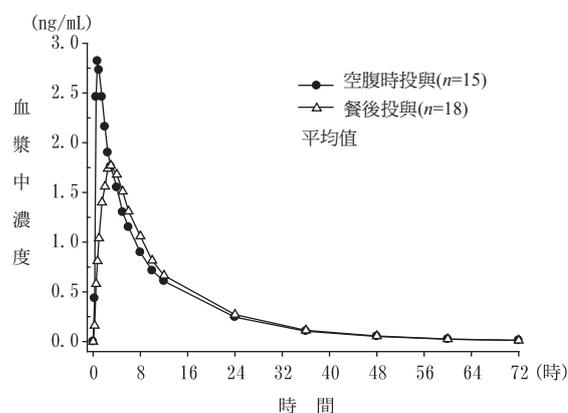


圖1 Naldemedine平均血中濃度經時變化

(2) 連續投與

健康成年男性各9例，以每日1次3、10、30 mg共10日，空腹連續口服投與時，血中濃度在2日內達穩定濃度，C_{max}及AUC僅輕微蓄積(1~1.3倍)¹²⁾。

11.1.2 癌症病人

有OIC之癌症病人以每日1次0.2 mg、共14日間口服投藥時，投藥第1日的藥物動力學參數如表4所示¹³⁾。

表4 有OIC之日本癌症病人投藥第1日的藥物動力學參數

| 投與量 (mg) | 案例數 (n) | C _{max} ^{※1} (ng/mL) | T _{max} ^{※2} (hr) | AUC _{0-inf} ^{※1} (ng•hr/mL) | T _{1/2,z} ^{※1} (hr) |
|-------------|------------|---|--|--|--|
| 0.2 | 16 | 2.02 (31.4%) | 2.00 (0.96, 11.50) | 23.79 ^a (19.7%) | 9.53 ^b (19.7%) |

※1：幾何平均數(%變異係數)

※2：中位數(最小值, 最大值)

a : n = 8, b : n = 13

11.1.3 非癌症病人

有OIC之慢性非癌症疼痛病人以每日1次0.2 mg、共28日間連續口服投藥時，投藥第1日及第28日的藥物動力學參數如表5所示¹⁴⁾。

表5 有OIC之國外非癌症病人連續口服投藥時之藥物動力學參數

| 投與量 (mg) | 日數 | 案例數 (n) | C _{max} ^{※1} (ng/mL) | T _{max} ^{※2} (hr) | AUC _{0-inf} ^{※1} (ng•hr/mL) | T _{1/2,z} ^{※1} (hr) |
|-------------|----|------------|---|--|--|--|
| 0.2 | 1 | 9 | 1.89 (48.2%) | 1.03 (0.97, 4.02) | 15.95 ^a (42.6%) | 8.47 ^b (35.9%) |
| | 28 | 4 | 2.00 (22.7%) | 1.00 (1.00, 1.03) | 16.94 (46.6%) | 7.11 (28.7%) |

※1：幾何平均數(%變異係數)

※2：中位數(最小值, 最大值)

a : n = 8, b : n = 7

11.2 老年人

以群體藥物動力學分析結果為依據，比較有OIC之年長癌症病人(65~85歲) 47例與非年長癌症病人(37~64歲) 50例後發現，年齡不影響本藥之藥物動力學。此外，比較有OIC之年長、慢性非癌症疼痛病人(65~79歲) 58例與非年長病人(19~64歲) 387例後發現，年齡不影響本藥之藥物動力學¹⁵⁾。

11.3 腎功能不全病人

健康成人、輕度至重度腎功能不全病人、需要進行血液透析之末期腎功能不全(ESRD)病人各6~8例，單次口服投與0.2 mg時，與健康成人相比，輕度、中度、重度腎功能不全病人及ESRD病人之AUC_{0-inf}比值分別為1.08、1.06、1.38、0.83倍。無法以血液透析之方式移除naldemedine¹⁶⁾。

11.4 肝功能不全病人

健康成人、輕度(Child-Pugh分類A)、中度(Child-Pugh分類B)的肝功能不全病人各8例，單次口服投與0.2 mg時，與健康成人相比，輕度及中度肝功能不全病人之AUC_{0-inf}比值分別為0.83及1.05倍¹⁷⁾。尚未評估於重度(Child-Pugh分類C)肝功能不全病人投與本藥後之藥物動力學。

11.5 分佈

0.02~2 µg/mL的濃度範圍中，人類血清蛋白結合率為93.2~94.2%¹⁸⁾，擬似末端分佈體積(apparent volume of distribution during terminal phase (V_z/F))約為155公升。

11.6 代謝

(1) 健康成年男性12例的單次口服投與2 mg之血漿代謝物檢測結果，血中主要為原型藥物，nor-naldemedine及naldemedine 3-G的全身曝藥量分別為原型的9~13%及1~2%¹⁹⁾。

(2) 體外試驗結果發現，naldemedine主要認為是透過CYP3A4代謝為nor-naldemedine，(部分)亦透過UGT1A3代謝為naldemedine 3-G²⁾。

11.7 排除

末端排除半衰期(The terminal elimination half-life)約為11小時。健康成年男性各6例，單次空腹口服投與放射線標記之[carbonyl-¹⁴C]-naldemedine或[oxadiazole-¹⁴C]-naldemedine 2 mg。投與[oxadiazole-¹⁴C]-naldemedine時，放射線標記物自尿液及糞便排泄之比例分別為57.3%及34.8%；投與[carbonyl-¹⁴C]-naldemedine時，放射線標記物自尿液及糞便排泄之比例分別為20.4%及64.3%。投藥量約20%係以原型自尿液排泄¹⁹⁾。

12. 臨床試驗資料

12.1 於癌症病人的類鴉片藥物誘發性便秘

(1) 隨機雙盲、平行分組比較試驗

開始投與本藥0.2 mg或安慰劑組的前14日間，其類鴉片藥物投藥量穩定，且於此期間的自發性排便次數小於等於5次以下之有OIC的癌症病人，連續2週投與本藥0.2 mg或安慰劑。主要療效指標的自發性排便反應率如表6所示，證實本藥相對於安慰劑組具有優越性²⁰⁾。

表6 自發性排便反應率

| 投藥組 | 案例數 (n) | 反應率 ^{註1} | | | 與安慰劑組的比較 | |
|--------|------------|-------------------|-------------------------------|-------|--------------|------------------|
| | | 平均 | 反應率的95% 信賴區間 ^{註2} | | 組間差 (標準差) | p值 ^{註3} |
| 安樂劑 | 96 | 34.4% | 25.0% | 44.8% | | |
| 0.2 mg | 97 | 71.1% | 61.0% | 79.9% | | |

註1：病人的自發性排便次數為每週至少3次，及相對基期(baseline)每週至少增加1次的病人比例

註2：Clopper-Pearson method

註3：卡方檢定(Chi-squared test)

p : p value, * : 具統計意義差異(p<0.05)

(2) 延伸試驗

以有OIC之癌症病人131例為對象，投與本藥0.2 mg共12週。病人便秘症狀自評量表(PAC-SYM)的全體評分、病人便秘生活品質自評量表(PAC-QOL)的全體評分及滿意度分數，在治療期間與基期相比，具有意義地改善。最終觀察點的PAC-SYM (全體)改善率為18.5%，PAC-QOL (未能滿足)改善率為35.3%²¹⁾。

12.2 OIC及慢性非癌症疼痛病人

(1) 隨機、雙盲、平行分組比較試驗

試驗V9231和V9232中，在開始接受naldemedine 0.2 mg或安慰劑治療之前4週內鴉片類藥物劑量穩定且在開始治療前14天其自發性排便次數小於等於4次之有OIC的非癌症病人，連續12週投與本藥0.2 mg或安慰劑^{22,23)}。

表7 自發性排便次數：反應率(試驗V9231和V9232)

| | V9231 | | | V9232 | | |
|-----------------|------------------------|----------------|---------------------------|------------------------|----------------|----------------------------|
| | Naldemedine (N=273) | 安慰劑 (N=272) | 治療差異 [95% CI] | Naldemedine (N=276) | 安慰劑 (N=274) | 治療差異 [95% CI] |
| 病人反應， n(案例數) | 130 (47.6%) | 94 (34.6%) | 13.0% [4.8%, 21.3%] | 145 (52.5%) | 92 (33.6%) | 18.9% [10.8%, 27.0%] |
| p值 * | | | 0.0020 | | | <0.0001 |

註1：反應定義為：病人的自發性排便次數為每週至少3次，及相對基期(baseline)每週至少增加1次的病人比例，持續至少12週中有9週及最近4週中有3週。

CI = 信賴區間

* 具有統計上顯著意義：基於Cochran-Mantel-Haenszel檢定的p值

在試驗V9235中，非癌症OIC病人服用naldemedine 0.2 mg或安慰劑52週，病人在開始使用naldemedine/安慰劑治療之前的4週內鴉片類藥物的劑量穩定，且在開始治療前14天內其自發性排便(SBM)小於等於4次。

與安慰劑組(N = 620)相比，naldemedine組(N = 621)的受試者之排便(BMs)頻率改善幅度較大，且從基期到每個評估時間點間每週的BMs頻率差異具有統計意義(p值：在第12週和第24週時p < 0.0001，在第36週時p = 0.0002；在第52週時p = 0.0214)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

適效膜衣錠0.2毫克：PTP 14顆裝。

13.2 效期

標示於外盒上

13.3 儲存條件

避光。密閉容器。25°C以下儲存。

14. 病人使用須知

藥物交付時：請指導病人如何自PTP鋁箔包裝取出本藥。(報告指出，如誤食PTP鋁箔片，可能使其尖銳處刺入食道黏膜，甚而引起穿孔導致縱膈腔炎等嚴重併發症)

15. 其他

15.1 有效成分的物理化學性質

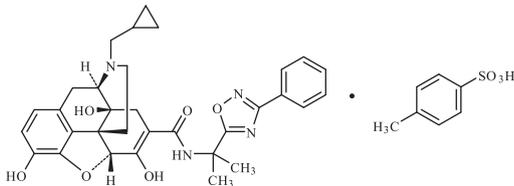
一般名：Naldemedine Tosylate

化學名：(5*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-epoxy-3,6,14-trihydroxy-*N*-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：C₃₂H₃₄N₄O₆ · C₇H₈O₃S

分子量：742.84

化學結構式：



性狀：白色~微褐白色的粉末。

易溶於二甲基亞砷(DMSO)，可溶於甲醇，微溶於水、乙醇(99.5%)，極微溶於乙腈。

熔點：未有明確的熔點

分配係數：1.02 [1-octanol/水]

15.2 主要文獻

| | [文獻請求編號] |
|---|-------------|
| 1. 內部資料(生殖毒性試驗) | [201700044] |
| 2. 內部資料(離體代謝試驗) | [201700034] |
| 3. 內部資料(離體藥物交互作用試驗) | [201700035] |
| 4. 內部資料(與Cyclosporine之藥物交互作用試驗) | [201700063] |
| 5. 內部資料(與Rifampicin之藥物交互作用試驗) | [201700065] |
| 6. 內部資料(與Itraconazole或Fluconazole之藥物交互作用試驗) | [201700066] |
| 7. 內部資料(證實Naldemedine功效之體外試驗) | [201700036] |
| 8. 內部資料(於大鼠的便秘改善作用) | [201700037] |
| 9. 內部資料(對大鼠嗎啡止痛作用的影響) | [201700038] |
| 10. 內部資料(其他的毒理試驗) | [201700045] |
| 11. 內部資料(商用製劑與試驗製劑的BA/FE試驗) | [201700053] |
| 12. 內部資料(以健康成人為對象之連續投與試驗) | [201700052] |
| 13. 內部資料(以癌症病人為對象之日韓第2b期用量設定試驗) | [201700054] |
| 14. 內部資料(以慢性非癌症疼痛病人為對象之國外第2b期用量設定試驗) | [201700055] |
| 15. 內部資料(母群體藥物動力學分析) | [201700068] |
| 16. 內部資料(腎功能不全病人的藥物動力學試驗) | [201700059] |
| 17. 內部資料(肝功能不全病人的藥物動力學試驗) | [201700060] |
| 18. 內部資料(離體蛋白質結合) | [201700031] |
| 19. 內部資料(國外質量平衡試驗) | [201700061] |
| 20. 內部資料(以癌症病人為對象之日本第三期驗證試驗) | [201700047] |
| 21. 內部資料(以癌症病人為對象之日本第三期連續投與試驗) | [201700048] |
| 22. 內部資料(以非癌症病人為對象之全球第三期試驗) | [201700056] |
| 23. 內部資料(以非癌症病人為對象之全球第三期試驗) | [201700057] |

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Settsu Plant

廠址：5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka 566-0022, Japan

藥商：台灣塩野義製藥股份有限公司

地址：台北市南京東路二段2號4樓

電話：02-25516336