

安列庫帕®	凍晶靜脈注射劑	
Aliqopa®	(copanlisib)	

衛部藥輸字第027745號

本藥限由醫師使用

1. 適應症與使用方式

ALIQOPA適用於治療曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡淋巴瘤(FL)成人病人。

2. 用法用量

2.1 建議劑量

ALIQOPA建議劑量為60 mg，在28天的治療週期內，以間歇性療程(三週用藥，一週停藥)，於第1、8和15天，以1小時靜脈輸注之方式給藥。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性 [請參閱警語及注意事項](5)。

2.2 中度肝功能不全的劑量調整

將中度肝功能不全（Child-Pugh B）病人的ALIQOPA劑量降低至45 mg [請參閱肝功能不全](8.6)。

2.3 與強效CYP3A抑制劑一起使用的劑量調整

如果必須使用強效CYP3A抑制劑，請將ALIQOPA劑量降至45 mg。將ALIQOPA與強效CYP3A抑制劑同時使用會增加copanlisib的暴露量(AUC)並可能增加毒性風險 [見藥物交互作用](7.1)。

2.4 毒性的劑量調整

發生藥物毒性時，請依照表1所列，以降低劑量、延後治療，或停用ALIQOPA的方式處置。如果發生危及性命之ALIQOPA相關的毒性，請停用ALIQOPA。

表1：劑量調整和毒性處置。

毒性	不良反應級別 ^a	建議處置方式
感染	第3級以上	暫緩使用ALIQOPA，直到情況緩解。
	疑似肺囊蟲肺炎 (PJP)感染，不分級別	暫緩使用ALIQOPA。如果確認感染，治療感染情形直到緩解，隨後併用PJP預防性治療，以先前劑量繼續ALIQOPA治療。
高血糖症	用藥前空腹血糖為160 mg/dL以上，或是隨機/非空腹血糖達200 mg/dL以上	暫緩使用ALIQOPA，直到空腹血糖降至160 mg/dL以下，或是隨機/非空腹血糖降至200 mg/dL以下。
	用藥前或用藥後血糖500 mg/dL以上	第一次發生時，暫緩使用ALIQOPA，直到空腹血糖降至160 mg/dL以下，或是隨機/非空腹血糖降至200 mg/dL以下。隨後將ALIQOPA劑量由60 mg降低至45 mg，並維持此劑量。後續再發生時，暫緩使用ALIQOPA，直到空腹血糖降至160 mg/dL以下，或是隨機/非空腹血糖降至200 mg/dL以下。隨後將ALIQOPA由45 mg降低至30 mg，並維持此劑量。如果在30 mg的劑量下仍持續發生，請停用ALIQOPA。
高血壓	用藥前血壓(BP) 150/90以上 ^c	暫緩使用ALIQOPA，直到連續兩次測量BP (間隔至少15分鐘)，結果皆低於150/90。
	用藥後BP 150/90以上 ^c (未危及性命)：	如果不需要抗高血壓治療，則以先前劑量繼續ALIQOPA治療。如果需要抗高血壓治療，請考量是否將ALIQOPA劑量由60 mg降低至45 mg，或由45 mg降低至30 mg，如果在抗高血壓治療下，BP仍無法獲得控制 (BP超過150/90)，請停用ALIQOPA [請參閱警語及注意事項] (5.3)。
	用藥後BP升高，後續有危及性命的情況	停用ALIQOPA。
非感染性肺炎 (NIP)	第2級	暫緩使用ALIQOPA並治療NIP。如果NIP復原至第0或1級，請以45 mg的劑量，繼續ALIQOPA治療。如果復發第2級NIP，請停用ALIQOPA。
	第3級以上	停用ALIQOPA。
嗜中性白血球減少症	絕對嗜中性白血球計數(ANC) 0.5至1.0 x 10 ³ cells/mm ³	維持ALIQOPA劑量。至少每週監測ANC一次。
	ANC低於0.5 x 10 ³ cells/mm ³	暫緩使用ALIQOPA。至少每週監測ANC一次，直到ANC為0.5 x 10 ³ cells/mm ³ 以上，隨後以先前劑量，繼續ALIQOPA治療。如果復發ANC低於0.5 x 10 ³ cells/mm ³ 的情形，則將ALIQOPA劑量降低為45 mg。
重度皮膚反應	第3級	暫緩使用ALIQOPA，直到毒性緩解，並將ALIQOPA劑量由60 mg降低至45 mg，或由45 mg降低至30 mg。
	危及性命	停用ALIQOPA。
血小板減少症	低於25 x 10 ⁹ /L	暫緩使用ALIQOPA，在血小板濃度恢復至75,0 x 10 ⁹ /L以上後，繼續治療。如果在21天內復原，則將ALIQOPA劑量由60 mg降低至45 mg，或由45 mg降低至30 mg。如果未在21天內復原，則停用ALIQOPA。
其他重度和未危及性命的毒性	第3級	暫緩使用ALIQOPA，直到毒性緩解，並將ALIQOPA劑量由60 mg降低至45 mg，或由45 mg降低至30 mg。

^a 在任兩次連續輸注之間，請確保相隔至少7天。

^b 美國國家癌症研究院《常見不良事件評價標準》(NCI-CTCAE)第4.03版。

^c 必須同時收縮壓低於150 mmHg，且舒張壓低於90 mmHg。

2.5 製劑與給藥

僅供靜脈輸注。

ALIQOPA在調配並稀釋後，以單一藥劑方式給藥。僅限與0.9%氯化鈉(NaCl)溶液混合。切勿將ALIQOPA混合其他藥物或稀釋劑，或是與其他藥物或稀釋劑一同注射。

2.6 調配指示

- ▶ 以4.4 mL無菌0.9% NaCl溶液調配ALIQOPA，達成15 mg/mL的最終濃度。
- ▶ 利用無菌5 mL含針頭注射器，抽取4.4 mL無菌0.9% NaCl溶液。
- ▶ 穿過已消毒的瓶塞表面，將量好的溶液量，注射至ALIQOPA藥瓶內。
- ▶ 輕輕搖晃注射藥瓶30秒，讓凍晶粉末溶解。
- ▶ 靜置一分鐘，讓氣泡浮出表面。
- ▶ 目視檢查是否仍有任何未溶解物質。如果是，請重複輕輕搖晃和靜置步驟。
- ▶ 目視檢查有無變色情形和顆粒物質。調配完成後，溶液應為無色至微黃色。
- ▶ 確定溶液不含可見顆粒後，請抽取調配好的溶液，進一步稀釋。

2.7 靜脈注射使用之稀釋指示

將已調配溶液加入100 mL無菌0.9% NaCl注射液內，進一步稀釋。依照所需劑量，利用無菌注射器，抽取所需的調配溶液容量：

60 mg：利用無菌注射器，抽取4 mL調配溶液。

45 mg：利用無菌注射器，抽取3 mL調配溶液。

30 mg：利用無菌注射器，抽取2 mL調配溶液。

將注射器內溶液，注射至100 mL無菌0.9% NaCl溶液的病人輸注袋內。上下翻轉輸注袋，讓藥劑混合均勻。

請以適當方式丟棄任何未使用的調配液或稀釋液。

調配及稀釋後的ALIQOPA溶液，請立即使用，或將調配液儲存於藥瓶內或將稀釋液存放於輸注袋內，置於2°C至8°C(36°F至46°F)的溫度下，在使用前最多置放24小時。冷藏過後、注射之前，請讓本藥物先回到室溫。請避免讓稀釋液直接暴露在陽光下。

3. 劑型與劑量

ALIQOPA為凍晶粉末，裝於單一劑量藥瓶內，供調配和進一步稀釋後輸注用。每瓶ALIQOPA的標示量為60 mg (調配濃度為15 mg/mL)。

4. 禁忌症

無。

5. 警語及注意事項

5.1 感染

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，有19%發生嚴重(含致命)感染。最常見的嚴重感染為肺炎 [請參閱不良反應](6.1)。請監測病人是否有感染徵兆和症狀，並針對第3級以上的感染，暫緩使用ALIQOPA [請參閱用法用量](2.4)。

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，有0.6%發生嚴重肺囊蟲肺炎(PJP) [請參閱不良反應](6.1)。在開始ALIQOPA治療之前，請考慮讓高風險族群接受PJP預防性治療。針對不分級別、疑似PJP感染的病人，請暫緩使用ALIQOPA。如果確認感染，治療感染情形直到緩解，隨後併用PJP預防性治療，以先前劑量繼續ALIQOPA治療 [請參閱用法用量](2.4)。

5.2 高血糖症

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，有41%發生第3或4級高血糖症(血糖250 mg/dL以上) [請參閱不良反應](6.1)。有2.8%的病人發生嚴重高血糖事件。ALIQOPA治療可能引發輸注相關高血糖症。血糖濃度一般在輸注後5至8小時達到高峰，多數病人隨後下降至基期濃度；而有17.7%的病人在ALIQOPA輸注後一天，血糖濃度仍保持在高位。在155位基期HbA1c < 5.7%的病人中，有16位(10%)病人在治療結束時HbA1c > 6.5%。

在CHRONOS-1試驗中，20位接受治療的糖尿病病人中，有7位出現第4級高血糖症，而有2位停止治療。糖尿病病人僅應在血糖獲得充分控制後，才接受ALIQOPA治療，且應受密切監測。

在每次開始輸注ALIQOPA前，需達到最佳血糖控制狀態。依據高血糖症的嚴重性及持續時間，暫緩使用、降低劑量或停用ALIQOPA [請參閱用法用量](2.4)。

5.3 高血壓

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，有26%發生第3級高血壓(收縮壓160 mmHg以上，或舒張壓100 mmHg以上) [請參閱不良反應](6.1)。在317位病人中，有0.9%發生嚴重高血壓事件。ALIQOPA治療可能引發輸注相關高血壓。第一週期第一天，收縮壓和舒張壓從基期到輸注後2小時的平均變化，分別為16.8 mmHg和7.8 mmHg。血壓平均值約在輸注後約2小時開始下降，而在ALIQOPA輸注開始後6至8小時，血壓仍保持在高位。在每次開始輸注ALIQOPA前，需達到最佳BP控制狀態。輸注前後皆需監測血壓。依據高血壓的嚴重性及持續時間，暫緩使用、降低劑量或停用ALIQOPA [請參閱用法用量](2.4)。

5.4 非感染性肺炎

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，有5%發生非感染性肺炎 [請參閱不良反應](6.1)。針對發生肺部症狀(如咳嗽、呼吸困難、缺氧或放射學檢查出現間質性浸潤等)的病人，請暫緩使用ALIQOPA，並進行診斷性檢查。所患肺炎被認為是ALIQOPA所造成的病人，處置方式為暫緩使用ALIQOPA，並給予全身性皮質類固醇。依據非感染性肺炎的嚴重性及持續時間，暫緩使用、降低劑量或停用ALIQOPA [請參閱用法用量](2.4)。

5.5 嗜中性白血球減少症

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，有24%發生第3或4級的嗜中性白血球減少症。有1.3%發生嚴重嗜中性白血球減少事件 [請參閱不良反應](6.1)。在ALIQOPA治療期間，至少每週監測白血球計數一次。依據嗜中性白血球減少症的嚴重性及持續時間，暫緩使用、降低劑量或停用ALIQOPA [請參閱用法用量](2.4)。

5.6 重度皮膚反應

在317位接受ALIQOPA單一治療的病人中，分別有2.8%和0.6%發生第3和第4級的皮膚反應 [請參閱不良反應](6.1)。有0.9%通報嚴重皮膚反應事件。通報事件包含剝落性皮膚炎、剝脫性皮炎、皮膚搔癢和皮疹(包含斑丘疹)。依據重度皮膚反應的嚴重性及持續時間，暫緩使用、降低劑量或停用ALIQOPA [請參閱用法用量](2.4)。

5.7 胚胎-胎兒毒性

根據動物試驗的結果，以及ALIQOPA的作用機轉，若懷孕女性使用ALIQOPA，會對胎兒造成傷害。在動物生殖試驗中，懷孕大鼠在胚胎的器官生成期接受copanlisib，當母體劑量低至0.75 mg/kg/天時(4.5 mg/m²/天·體表面積)，即相當於約建議病人使用劑量的12%時，會造成大鼠胚胎-胎兒死亡和胎兒畸形。請告知懷孕女性可能對胎兒造成的風險。請建議具有生育能力的女性，和女性伴侶具有生育能力的男性，在治療期間及施用最後一劑藥物後至少1個月內，實施有效避孕 [請參閱使用於特殊族群](8.1、8.3)和臨床藥理學](12.1)。

6. 不良反應

在產品說明中有下列嚴重不良反應的相關資訊。

▶ 感染 [請參閱警語及注意事項](5.1)

▶ 高血糖症 [請參閱警語及注意事項](5.2)

▶ 高血壓 [請參閱警語及注意事項](5.3)

▶ 非感染性肺炎 [請參閱警語及注意事項](5.4)

▶ 嗜中性白血球減少症 [請參閱警語及注意事項](5.5)

▶ 重度皮膚反應 [請參閱警語及注意事項](5.6)

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，某項藥物臨床試驗所觀察的不良反應率，無法與其他藥物臨床試驗的不良反應率直接比較，亦不能反映整體病人族群觀察到的不良反應率。

安全性資料反映168位患有濾泡淋巴瘤和其他血液腫瘤成人病人暴露至ALIQOPA的情形，前述病人在臨床試驗中接受60 mg或0.8 mg/kg等效劑量的ALIQOPA。治療期間中位數為22週(範圍為1至206週)。

有44位(26%)病人通報嚴重不良反應。最常發生的嚴重不良反應為感染性肺炎(8%)、非感染性肺炎(5%)和高血糖症(5%)。最常見(≥ 20%)的不良反應為高血糖症、腹瀉、全身力量和體力減少、高血壓、白血球減少症、嗜中性白血球減少症、噁心、下呼吸道感染和血小板減少症。

不良反應使得36位(21%)病人降低劑量，和27位(16%)病人停藥。降低劑量最常見的原因為高血糖症(7%)、嗜中性白血球減少症(5%)和高血壓(5%)。停藥最常見的原因為非感染性肺炎(2%)和高血糖症(2%)。

表2列出接受ALIQOPA單一治療的病人中，至少10%病人所發生的不良反應，而表3列出≥ 20%的ALIQOPA治療病人，在治療中產生、≥第3級且通報率≥ 4%的實驗室異常項目。

表2：≥ 10%的ALIQOPA治療之濾泡淋巴瘤和其他血液腫瘤病人所通報之不良反應

不良反應	Copanlisib N = 168		
	任何級別 n (%)	第3級 n (%)	第4級 n (%)
新陳代謝與營養異常			
高血糖症	90 (54%)	56 (33%)	10 (6%)
血液與淋巴系統異常			
白血球減少症	61 (36%)	20 (12%)	26 (15%)
嗜中性白血球減少症(包含發熱性嗜中性白血球減少症)	53 (32%)	16 (10%)	26 (15%)
血小板減少症	37 (22%)	12 (7%)	2 (1%)
全身性異常與用藥部位症狀			
全身力量和體力減少(包括疲倦與全身無力)	61 (36%)	6 (4%)	0
胃腸不適			
腹瀉	60 (36%)	8 (5%)	0
噁心	43 (26%)	1 (< 1%)	0
口腔炎(包含口咽糜爛和潰瘍、口腔疼痛)	24 (14%)	3 (2%)	0
嘔吐	21 (13%)	0	0
血管異常			
高血壓(包含繼發性高血壓)	59 (35%)	46 (27%)	0
感染			
下呼吸道感染(包含感染性肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌肺炎、真菌性肺炎、病毒性肺炎、肺囊蟲肺炎、支氣管肺麩病和肺部感染)	35 (21%)	20 (12%)	3 (2%)
皮膚與皮下組織異常			
皮疹(包含剝脫性皮膚反應)	26 (15%)	2 (1%)	1 (< 1%)

在濾泡淋巴瘤和其他血液腫瘤病人中，通報頻率 < 10%的其他藥物不良反應，包含非感染性肺炎(9%)、黏膜發炎(8%)，以及感覺異常和感覺遲鈍(7%)。

表3：≥ 20%之ALIQOPA治療病人在治療中產生第3級且通報率≥ 4%之實驗室異常項目

實驗室參數	Copanlisib單一治療組，N = 168 [*]		
	任何級別 ^{**} n (%)	第3級 ^{**} n (%)	第4級 ^{**} n (%)
血液學異常			
血紅素減少	130 (78%)	7 (4%)	0
淋巴球計數降低	126 (78%)	43 (27%)	4 (2%)
白血球減少	118 (71%)	30 (18%)	3 (2%)
血小板計數降低	109 (65%)	11 (7%)	3 (2%)
嗜中性白血球計數降低	104 (63%)	20 (12%)	25 (15%)
血清化學異常值			
高血糖症	160 (95%)	72 (43%)	9 (5%)
高三酸甘油血症	74 (58%)	6 (5%)	0
低磷酸血症	72 (44%)	24 (15%)	0
高尿酸血症	42 (25%)	40 (24%)	2 (1%)
血清脂肪酶升高	34 (21%)	11 (7%)	2 (1%)

^{*} 各項實驗室參數的分母，可能因可取得該項實驗室數值的病人人數而異。

^{**} NCI-CTCAE第4.03版

7. 藥物交互作用

7.1 其他藥物對COPANLISIB的影響

ALIQOPA併用強效 CYP3A 抑制劑及誘導劑的可能影響，列於表4中。

表 4 ALIQOPA的藥物交互作用對Copanlisib 濃度的影響

強效 CYP3A 誘導劑	
臨床影響	併用 ALIQOPA 與強效 CYP3A 誘導劑，可能會降低 Copanlisib 的 AUC 和 C _{max} [參見臨床藥理學] (10.3)。
預防性處置	避免併用 ALIQOPA 與強效 CYP3A 誘導劑
強效 CYP3A 抑制劑	
臨床影響	併用 ALIQOPA 與強效 CYP3A 抑制劑，會增加Copanlisib的 AUC [參見臨床藥理學] (10.3)。
	Copanlisib的 AUC 增加，可能會提高不良反應的風險
預防性處置	如果無法避免併用強效 CYP3A 抑制劑，將 ALIQOPA 劑量減少至 45 毫克 [參見用法用量] (2.7)。

8. 使用於特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

根據動物實驗的結果，以及藥物作用機轉，若懷孕女性使用ALIQOPA，會對胎兒造成傷害 [請參閱臨床藥理學](10.1)。

目前未有使用於懷孕女性的資料可用於了解藥物相關風險。在動物生殖實驗中，懷孕大鼠在胚胎的器官生成期接受copanlisib，當母體劑量約為建議病人使用劑量的12%時，會造成胚胎-胎兒死亡和胎兒畸形 (請參閱「資料」)。請告知懷孕女性可能對胎兒造成的風險。

不論母親的健康情況和藥物使用情形，懷孕不良結果皆會發生。在適應症族群中，重大先天缺陷和流產的背景風險仍未知。在美國一般族群中，臨床懷孕的重大先天缺陷和流產估計背景風險分別為2%至4%和15%至20%。

資料

動物實驗數據

在大鼠的胚胎-胎兒發育試驗中，懷孕動物在胚胎的器官生成期間，分別接受0、0.75或3 mg/kg/天的靜脈注射劑量。給予劑量3 mg/kg/天的copanlisib時，會造成母體毒性，且無胎兒存活。給予劑量0.75 mg/kg/天的copanlisib時，會造成母體毒性，和胚胎-胎兒死亡(再吸收增加、著床後流產增加，以及胎兒數/母鼠減少)。劑量為0.75 mg/kg/天時，也造成胎兒大體外觀(凸頭、眼球或眼孔畸形、軟組織(腦內積水、心室中隔缺損、大血管畸形)，和骨骼(發育不良前肢骨、畸形肋骨和脊椎骨，和骨盆移位)異常的發生率增加。用於大鼠0.75 mg/kg/天(4.5 mg/m²天·體表面積)的劑量，約是病人建議劑量的12%。給予懷孕大鼠經放射線標定的copanlisib後，約有1.5%的放射性(copanlisib和代謝物)到達胎兒腔室。

8.2 泌乳

風險摘要

關於copanlisib和/或代謝物在母乳中的含量、對於哺乳幼兒的影響，或對於乳汁生成的影響，目前並無相關資料。給予泌乳大鼠經放射線標定的copanlisib後，約有2%的放射性分泌至乳汁內，放射性活性在乳汁和血漿的比率為25倍。由於copanlisib可能引起哺乳嬰兒的嚴重不良反應，因此應勸導哺乳女性，在ALIQOPA治療期間、以及在最後一劑藥物後至少1個月內，切勿哺餵母乳。

8.3 具生育能力的女性與男性

懷孕測試

ALIQOPA用於懷孕女性時，可能造成胎兒傷害*[請參見使用於特殊族群(8.1)]*。請於開始ALIQOPA治療前，進行懷孕測試。

避孕

女性

請勸告具有生育能力的女性病人，於ALIQOPA治療期間以及最後一劑藥物後至少1個月內，應使用高度有效的避孕措施(每年失敗率< 1%的避孕方式)。

男性

請勸告女性伴侶具有生育能力的男性病人，於ALIQOPA治療期間，以及最後一劑藥物後至少1個月內，應使用高度有效的避孕措施。

不孕

目前並無ALIQOPA是否會影響人類生殖力的資料。根據copanlisib的作用機轉，以及動物實驗的結果，預期藥物對於生殖(含生殖力)會造成不良影響*[請參閱非臨床毒性試驗(11.1)]*。

8.4 兒童使用

尚未確立用於兒童病人的安全性及效用。

8.5 老年人使用

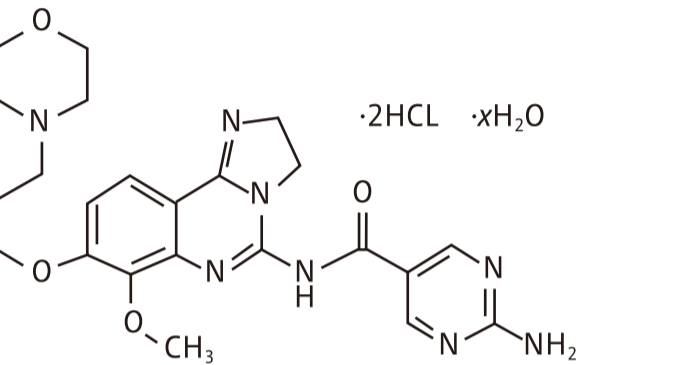
對於年齡≥ 65歲的病人，不需調整劑量。在168位接受ALIQOPA治療之濾泡淋巴瘤和其他血液腫瘤病人中，有48%年齡在65歲以上，而有16%在75歲以上。在老年病人與較年輕病人之間，未發現其療效存在具臨床相關性的差異。在年齡≥ 65歲的病人中，有30%發生嚴重不良反應，而有21%發生造成停藥的不良反應。在年齡< 65歲的病人中，有23%發生嚴重不良反應，而有11%發生造成停藥的不良反應。

8.6 肝功能不全

對於中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 病人，將 ALIQOPA 劑量減少至 45 毫克 [參見用法用量 (2.2)]。輕度肝功能不全病人 (總膽紅素 ≤1 x 正常值上限 [ULN] 且天門冬胺酸轉胺酶 [AST] > ULN，或總膽紅素 >1 至 1.5 x ULN 且任何數值AST) 不需要調整劑量。但尚未針對重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 受試者，進行ALIQOPA 之研究*[參見臨床藥理學(10.3)]*。

9. 藥物說明

ALIQOPA (copanlisib)為靜脈輸注用激酶抑制劑。活性藥物成分為 copanlisib dihydrochloride，以非化學計量水合物的形式存在，其分子式為：C₂₃H₂₈N₆O₄ ·2HCl，分子量則為553.45 g/mol。此分子式和分子量以無水形式為依據。化學名稱為2-amino-N-(7-methoxy-8-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl)pyrimidine-5-carboxamide dihydrochloride。Copanlisib dihydrochloride的結構式如下：



ALIQOPA包裝於單一劑量藥瓶內，為無菌凍晶粉末，供調配和進一步稀釋後輸注用。藥品為白色至微黃色。調配完成後，溶液為無色至微黃色。每瓶內含60 mg copanlisib自由鹼基(相當於69.1 mg copanlisib dihydrochloride)。調配完成後，每mL含15 mg copanlisib自由鹼基(相當於17.3 mg copanlisib dihydrochloride)。非活性成分：無水檸檬酸、甘露醇、氫氧化鈉。

10. 臨床藥理學

10.1 作用機轉

Copanlisib為磷脂酰肌醇3激酶 (PI3K)抑制劑，主要的抑制活性，是針對惡性B細胞所表現的PI3K-α和PI3K-δ異構體。Copanlisib經證實可透過細胞凋亡作用，和抑制原生惡性B細胞株增生，來誘導腫瘤細胞死亡。Copanlisib抑制數條重要的細胞訊息傳導途徑，包含B細胞受體(BCR)訊息傳導、CXCR12介導的惡性B細胞趨化性，以及淋巴瘤細胞株的NFκB訊息傳導。

10.2 藥效學

在ALIQOPA 60 mg (或0.8 mg/kg)的劑量下，血糖會隨著 copanlisib 藥劑量增加而升高。

心臟電生理學上在一項包含 25 名晚期癌症病人的開放標記、QT 專屬試驗中，已評估 ALIQOPA 60 毫克建議劑量對 QTc 間期的影響。並未觀察到>20 毫秒的大幅平均QTc延長之現象。

10.3 藥動學

ALIQOPA的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)以及最高血漿濃度(C_{max})，在5至93 mg的絕對劑量範圍內(核准建議劑量的0.08至1.55倍)，隨劑量呈比率增加，並呈現線性藥動學。Copanlisib的藥動學特性時間依存性，且無累積現象。

在0.8 mg/kg劑量下(近似核准建議劑量60 mg)，copanlisib穩定狀態的C_{max} 幾何平均值(範圍)為463 (範圍：105至1670；SD：584) ng/mL，而AUC_{0-25h}為1570 (範圍：536至3410；SD：338) ng·hr/mL。

分佈

Copanlisib的體外人體血漿蛋白結合率為84.2%。主要的結合蛋白為白蛋白體外血液-血漿平均比值為1.7 (範圍：1.5至2.1)。分佈容積的幾何平均值為871 (範圍：423至2150；SD：479) L。

排除

Copanlisib末端排除半衰期的幾何平均值為39.1 (範圍：14.6至82.4；SD：15.0)小時。清除率的幾何平均值為17.9 (範圍：7.3至51.4；SD：8.5) L/hr。

代謝

約> 90%的copanlisib代謝是經由CYP3A進行，而< 10%則由CYP1A1進行。M-1代謝物占整體放射活性AUC的5%，且針對所測試的激酶PI3Kα和PI3Kβ，其藥理活性近似於原本的化合物 copanlisib。

排除

在人體中，約50%的copanlisib是以原型化合物的形式排除，而50%是以代謝物的形式排除。在靜脈注射單劑12 mg (核准建議劑量的0.2倍)且經放射線標定的copanlisib後，在20至34天內，約64%和22%的注射劑量分別從糞便和尿液中回收。糞便和尿液中，分別含原型copanlisib 30%和15%的注射劑量。41%的注射劑量為經由CYP450氧化代謝形成代謝物。

特殊族群

年齡 (20 至 90 歲)、性別、種族 (白人、亞裔、西語裔和黑人)、吸菸狀態、體重 (41至 130 公斤)，以及輕度、中度和重度腎功能不全 [依據 Cockcroft-Gault (C-G) 公式估計之CLcr ≥ 15 mL/min]，對 copanlisib 的藥物動力學都沒有具臨床意義的影響。Copanlisib 用於不論是否透析之末期腎病病人 (依據 C-G 公式估計之 CLcr < 15 mL/min) 的藥物動力學尚不清楚。

肝功能不全的病人

依據癌症病人的族群藥物動力學分析，輕度肝功能不全[總膽紅素 ≤ 1 x ULN 且 AST > ULN，或總膽紅素 < 1-1.5 x ULN 且任何數值AST] 對 copanlisib 的藥物動力學並無具臨床意義的影響。

在一項針對肝功能不全受試者，評估單劑靜脈輸注 12 毫克 (60 毫克建議核准劑量的 0.2 倍) 劑量之 ALIQOPA 的專屬藥物動力學試驗中，中度肝功能不全 (Child-Pugh B) 相較於肝功能正常受試者，整體 copanlisib 的 Cmax 和 AUC 的幾何平均，分別增加 1.38 倍和 1.71 倍。

Copanlisib 未結合 AUC 的幾何平均增加 1.23 倍，但不會影響 Cmax。Copanlisib 用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 或總膽紅素 = 3-10 x ULN 及任何數值的AST) 病人的藥物動力學尚不清楚。

藥物交互作用試驗

臨床試驗

CYP3A和P-gp誘導劑對於copanlisib的作用

給予癌症病人強效CYP3A和P醣蛋白(P-gp)轉運蛋白誘導劑 rifampin，劑量為600 mg，每日一次，為期12天，併用靜脈注射單一劑量60 mg的ALIQOPA，會使copanlisib的平均AUC下降63%，C_{max}下降15% *[請參閱藥物交互作用(7.1)]*。

CYP3A、P-gp和BCRP抑制劑對於copanlisib的作用

給予癌症病人強效CYP3A抑制劑以及P-gp和乳癌抗藥性蛋白(BCRP)轉運蛋白抑制劑itraconazole，劑量為200 mg，每日一次，為期10天，會使單一劑量60 mg靜脈注射的ALIQOPA之平均AUC增加53% (或1.53倍)，而C_{max} (1.03倍)不受影響*[請參閱藥物交互作用(7.1)]*。

體外實驗

轉運蛋白對於copanlisib的影響：

Copanlisib是P-gp和BCRP的受質，但不是有機陽離子轉運蛋白(OCT)1、OCT2和OCT3，有機陰離子轉運蛋白(OAT)1和OAT3，有機陰離子轉運多肽(OATP)1B1和OATP1B3，多重藥物及毒素排除蛋白1(MATE1)或MATE2-K的受質。

Copanlisib對於CYP和非CYP酵素的作用

在治療劑量60 mg的血漿濃度下，對於CYP主要異構體 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4)，或尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素異構體(UGT)，或是雙氫吡啶脫氫酶(DPD)受質的藥物，copanlisib皆不是代謝抑制劑。Copanlisib不是CYP1A2、CYP2B6和CYP3A的誘導劑。

Copanlisib對於藥物轉運蛋白受質的作用

在治療劑量60 mg的血漿濃度下，copanlisib不是P-gp、BCRP、多重抗藥性相關蛋白(MRP2)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2和MATE1的抑制劑。

Copanlisib是MATE2-K的抑制劑(IC₅₀: 0.09μM)。根據copanlisib的PK資料，在輸注核准建議劑量的copanlisib後，可能產生抑制作用。目前尚不清楚若併用MATE2-K受質藥物，copanlisib的抑制作用是否會對MATE2-K受質藥物的血漿濃度有臨床上的影響。

11. 非臨床毒性試驗

11.1 致癌性、致突變性、對生殖力的損害

尚未執行copanlisib的致癌性試驗。

進行體外或體內測定時，copanlisib並未造成基因受損。

尚未執行copanlisib的生殖力試驗，不過，在重覆劑量毒性試驗中，觀察到對於男性和女性生殖系統的不良結果。公大鼠和/或大的試驗結果，包含影響睪丸(生殖上皮退化、重量減輕，和/或細精管萎縮)、副睪(精細胞碎片、重量減輕，和/或精蟲稀少/無精子症)，以及前列腺(分泌減少和/或重量減輕)。母大鼠的試驗結果包含影響卵巢(出血、出血性囊腫，和重量減輕)、子宮(萎縮、重量減輕)、陰道(單核浸潤)，同時發情母大鼠的數量，有和劑量相關的減少情形。

12. 臨床試驗

12.1 復發性濾泡淋巴瘤

在一項單組、多中心、第2期臨床試驗(NCT 01660451) CHRONOS-1中，評估ALIQOPA的療效。受試者總計142人，其中104位受試者患有濾泡B細胞非何杰金氏淋巴瘤，並在先前接受至少2次治療後疾病復發。病人先前的療法必須包括rituximab和烷化劑。病人基期特徵彙整於表5內。病人先前的全身性治療，最常見的是化療併用抗CD20免疫治療(89%)、單獨使用化療(41%)，以及單獨使用抗CD20免疫治療(37%)。在CHRONOS-1試驗中，有34%的病人曾接受2種療法，而有36%曾接受3種療法。

表5：病人基期特徵(濾泡淋巴瘤)

特徵	ALIQOPA N = 104
年齡，歲數；中位數(範圍)	62 (25至81)
高加索人	83%
男性	52%
ECOG日常體能狀態(0或1)	96%
先前療法數量；中位數(範圍)	3 (2至8)
確診距今時間，年；中位數(範圍)	5.8 (0.75至33.9)
對於下列療法呈現抗藥性 ^a 的病人百分比：	

前次療程	62%
前次抗CD20免疫治療	57%
前次烷化劑治療	38%
前次抗CD20免疫治療和烷化劑的併用治療	41%

^a 難治：無治療反應或在前次治療後6個月內疾病惡化。

142位病人接受60 mg ALIQOPA；130位病人接受ALIQOPA固定劑量60 mg，12位病人接受0.8 mg/kg等效劑量的ALIQOPA，在28天的治療週期內，以間歇性療程(三週用藥，一週停藥)；於第1、8和15天，以1小時靜脈輸注給藥。持續接受治療直到病況惡化或發生無法接受的毒性。依據國際工作小組(International Working Group)對於惡性淋巴瘤的反應標準，評估腫瘤反應。由獨立審核委員會根據整體反應率(ORR)評估療效。CHRONOS-1試驗的療效結果彙整於表6內。

	ALIQOPA N = 104
ORR, n (%) (95% CI)	61 (59%) (49, 68)
CR, n (%)	15 (14%)
PR, n (%)	46 (44%)
中位數 ^a DOR，月(範圍)	12.2 (0+, 22.6)

ORR = 整體反應率；CI = 信賴區間；CR = 完全反應；

PR = 部分反應；DOR = 反應持續時間

^a Kaplan-Meier估計值

反應發生時間的中位數為1.7個月(範圍為1.3至9.7個月)。

13. 包裝/保存及處理方式

13.1 包裝

ALIQOPA包裝於無色玻璃瓶內，以附折邊包覆的溴化丁基橡膠瓶塞密封。每瓶ALIQOPA均內含copanlisib凍晶粉末。

劑量	調配濃度
60 mg (每盒含單瓶單一劑量)	15 mg/mL

13.2 保存與處理

市售包裝品

務必將ALIQOPA藥瓶冷藏於2°C至8°C (36°F至46°F)。

本品配製後

請立即注射配製後經稀釋的溶液。若未立即注射，請冷藏於2°C至8°C (36°F至46°F)，並於24小時內使用。冷藏過後、注射之前，先將本品回溫至室溫。請避免讓稀釋的溶液直接暴露在陽光下。

僅限與0.9% NaCl溶液混合。切勿將ALIQOPA混合其他藥物或其他稀釋劑，或是與其他藥物或其他稀釋劑一同注射*[請參閱用法用量(2.3、2.4)]*。

14. 病人諮詢資訊

► 感染-請告知病人ALIQOPA可能造成可致命的嚴重感染。請勸告病人立即通報感染症狀*[請參閱警語及注意事項(5.1)]*。

► 高血糖症-請告知病人可能發生輸注相關的血糖上升，且應通知醫護人員任何如劇烈飢餓、極度口渴、頭痛，或頻繁排尿等的症狀。開始輸注前，血糖濃度應獲得良好控制*[請參閱警語及注意事項(5.2)]*。

► 高血壓-請告知病人可能發生輸注相關的血壓上升，且應通知醫護人員任何如眩暈、昏厥、頭痛，和/或心跳劇烈等的症狀。開始輸注前，血壓應正常或已獲得良好控制*[請參閱警語及注意事項(5.3)]*。

► 非感染性肺炎-請告知病人有發生肺炎的可能性，並應通報任何新發生或惡化的呼吸道症狀，包含咳嗽或呼吸困難等*[請參閱警語及注意事項(5.4)]*。

► 嗜中性白血球減少症-請告知病人需定期監測血球計數，並在出現發燒或任何感染徵象時，立即通知醫護人員*[請參閱警語及注意事項(5.5)]*。

► 重度皮膚反應-請告知病人可能發生重度皮膚反應，並在出現皮膚反應時(皮疹、發紅、腫脹、搔癢或皮膚剝落)，應通知醫護人員*[請參閱警語及注意事項(5.6)]*。

► 懷孕-請告知具有生育能力的女性，於ALIQOPA治療期間以及最後一劑藥物後至少1個月內，應使用有效的避孕措施，並且避免懷孕。請告知病人在ALIQOPA治療期間，若發生懷孕或疑似懷孕的情形，應立即通知醫護人員。請告知女性伴侶具有生育能力的男性，於ALIQOPA治療期間，以及最後一劑藥物後至少1個月內，應使用有效的避孕措施 *[請參閱警語及注意事項(5.7)]*。

► 哺乳-請告知女性病人，在ALIQOPA治療期間，以及最後一劑藥物後至少1個月內，切勿哺乳*[請參閱使用於特殊族群(8.2)]*。

USPI Feb 2020/TW02

製造/包裝廠：Bayer AG, Berlin
廠址：Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
藥 商：台灣拜耳股份有限公司
地 址：台北市信義路五段7號54樓
電 話：(02)8101-1000



86843498





安列庫帕®
Aliqopa®

拜耳 Bayer







安列庫帕®
Aliqopa®

拜耳 Bayer