



絲停吐注射劑

Stothu Solution For Injection

衛部藥製字 第 060319 號

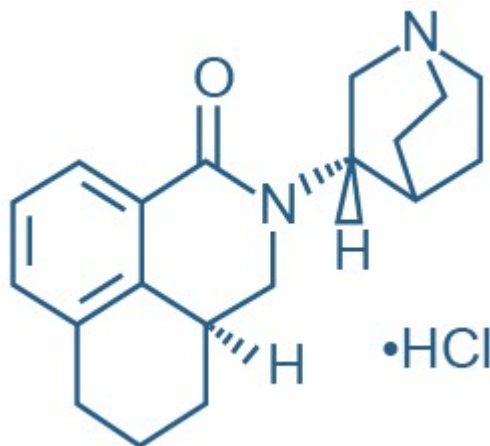
限由醫師使用

版本日期 2024-05-15

1 性狀

Palonosetron Hydrochloride為一止吐劑與止噁心劑。它是一種高親合性的血清素亞型3受體(5-HT₃)拮抗劑。

Palonosetron Hydrochloride之化學式為3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1Hbenz[de]isoquinoline hydrochloride。分子式為C₁₉H₂₄N₂O·HCl，分子量為332.87。Palonosetron Hydrochloride為(s、s)型異構物，其結構式如下：



Palonosetron Hydrochloride是一種白色或灰白色的晶體粉末。它能完全溶於水，能溶於丙二醇，微溶於乙醇與2-丙醇。Palonosetron注射劑是一種供靜脈投予的無菌、清澈、無色、非熱原性的等張緩衝溶液。每一瓶5毫升的Palonosetron注射劑含有0.25毫克Palonosetron鹼基。溶液pH值為6.0到7.5。

1.1 有效成分及含量

每mL中含：Palonosetron

..... 0.05 mg

(as Palonosetron Hydrochloride

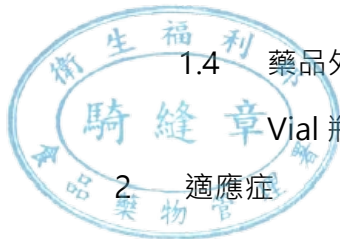
..... 0.056 mg)

1.2 賦形劑

Mannitol、Sodium Citrate、Citric Acid Monohydrate、Edetate Disodium、Sodium Hydroxide、Hydrochloric Acid、Water For Injection。

1.3 劑型

注射劑



1.4 藥品外觀

Vial 瓶內充無色透明液體。

2 適應症

成人

預防化學療法引起之噁心和嘔吐。

·中度致嘔性癌症化學療法-預防起始及反覆療程引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。

·高度致嘔性癌症化學療法-預防起始及反覆療程引起之急性噁心和嘔吐。

預防手術後引起的噁心和嘔吐(PONV)至少24小時，超過24小時的療效尚未得到證實。

兒童與青少年(1個月大至17歲)

·預防高度致嘔性癌症化學療法引起之急性噁心和嘔吐。

·預防中度致嘔性癌症化學療法引起之噁心和嘔吐。

3 用法及用量

3.1 用法用量

建議劑量：

預防化學療法引起之噁心和嘔吐

成人

在開始化學治療約30分鐘前，靜脈注射超過30秒，投予單一劑量0.25毫克。

兒童與青少年(1個月大至17歲)

在開始化學治療約30分鐘前投於單一劑量Palonosetron 20微公克/公斤(最大劑量不可超過1500微公克)，靜脈輸注時間須超過15分鐘。

預防手術後引起的噁心和嘔吐

成人

在麻醉誘導前單次靜脈給藥，靜脈注射超過10秒，投予單一劑量0.075毫克。

用法：

本藥供靜脈注射用，Palonosetron不應與其他藥物混合。投與本藥之前與之後均需用生理食鹽水沖洗

輸注管線(infusion line)。

非經腸胃道投予之藥物，只要溶液和容器容許情況下，給藥前應檢視藥物產品是否有微粒狀物質或褪色的情形。

3.2 調製方式

無

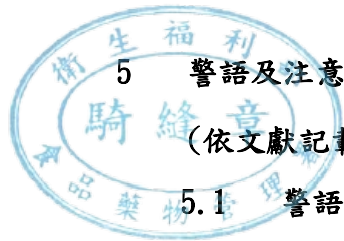
3.3 特殊族群用法用量

(參見6. 特殊族群注意事項)

4 禁忌

(依文獻記載)

Palonosetron忌用於已知對此藥物或其任何成分過敏之病人。(請參閱8. 副作用/不良反應)。



5 警語及注意事項

（依文獻記載）

5.1 警語/注意事項

過敏反應 (Hypersensitivity)：

無論是否已知對其他5-HT₃受體拮抗劑過敏，都曾有病人發生過敏反應(含過敏性休克)的通報。

血清素症候群

5-HT₃受體拮抗劑曾有發生血清素症候群的案例報告，大多數報告與併用血清素作用藥物相關(例如：選擇性血清素回收抑制劑「selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)」、血清素與正腎上腺素回收抑制劑「serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)」、單胺氧化酶抑制劑「monoamine oxidase inhibitors」、mirtazapine、fentanyl、lithium、tramadol及靜脈注射甲基藍「methylene blue」)。其中包含死亡案例。單獨使用5-HT₃受體拮抗劑過量亦曾有發生血清素症候群的案例報告。與使用5-HT₃受體拮抗劑相關之血清素症候群案例報告多數發生於麻醉過後之恢復室或輸液中心。血清素症候群相關症狀可能包括下列徵兆及症狀之組合：精神狀態改變(如：情緒激動、幻覺、譫妄及昏迷)、自律神經失調(如：心搏過速、血壓不穩、頭暈、發汗、潮紅、體溫過高)、神經肌肉症狀(如：顫抖、僵直、肌陣攣、反射亢進、不協調)、癲癇發作，可能伴隨胃腸道症狀(如：噁心、嘔吐、腹瀉)。病人應被監測是否發生血清素症候群，特別是併用本品及其他血清素作用藥物時。若發生血清素症候群之症狀，應立即停藥並給予支持性治療。病人應被告知血清素症候群之風險，特別是當本品與其他血清素作用藥物併用時。

6 特殊族群注意事項

（依文獻記載）

6.1 懷孕

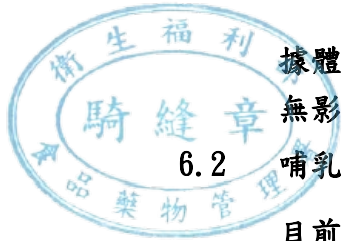
致畸性作用：B類

風險摘要

在懷孕婦女身上Palonosetron並沒有進行適當及良好控制的研究。在大白鼠及兔子的器官形成期以口服投予Palonosetron動物生殖試驗，劑量高達人類建議靜脈投予的1894倍及3789倍，觀察到對胚胎-胎兒發育無影響。因為動物生殖試驗無法完全用以預測人類的反應，所以，在懷孕期間，Palonosetron只有確認需要時才可使用。

動物實驗數據

在動物實驗，在懷孕大白鼠的器官形成期以口服投予高達60毫克/公斤/天的Palonosetron(約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投予劑量的1894倍)或在懷孕兔子的器官形成期以口服投予高達60毫克/公斤/天的Palonosetron(約為根



據體表面積所計算之人類建議靜脈投予劑量的3789倍)，觀察到對胚胎-胎兒發育無影響。

6.2 哺乳

目前仍未知Palonosetron是否會存在乳汁中。由於許多藥物會分泌於乳汁中，可能對受乳的嬰兒產生嚴重不良的反應，以及Palonosetron在大白鼠致癌性試驗(參見15. 其他-非臨床毒理學)顯示可能導致產生腫瘤，因此，當考慮到藥物對母親的重要性時，須決定停止哺乳或停止服藥。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資訊

6.4 小兒

在一項有165位2個月大至17歲以下兒童與青少年癌症病人的臨床試驗，於開始致嘔性化學療法治療約30分鐘前，隨機靜脈輸注投予單一劑量Palonosetron 20微克/公斤(最大劑量不可超過1.5毫克)(參見12. 臨床試驗資料)，這個試驗證明兒童與青少年癌症病人較成人病人需要較高劑量來預防化學療法誘發之噁心及嘔吐，其安全性與已確立之成人安全性一致(參見6. 副作用/不良反應)。

在新生兒(小於1個月)之安全性與有效性並未確立。

一個多中心、雙盲、雙假、隨機、平行、主動控制的單劑量非次等性(non-inferiority)試驗，比較靜脈注射Palonosetron(1微克/公斤，最大劑量0.075mg)與靜脈注射Ondansetron。共有670名小兒外科病人參加，年齡居於30天到17歲以下。主要療效終點是完全反應(Complete Response, CR：無嘔吐、無反胃、無給予止吐藥)。78.2%的Palonosetron病人在術後24小時內達到完全反應，Ondansetron組有82.7%。鑒於預先指定的非次等性(non-inferiority)界線為-10%，主要終點--完全反應(CR)差異依Mantel-Haenszel統計學方法測定非次等性(non-inferiority)信賴區間為[-10.5, 1.7%]，因此非次等性沒有得到證明。Palonosetron的不良反應與成人報告的不良反應相似。

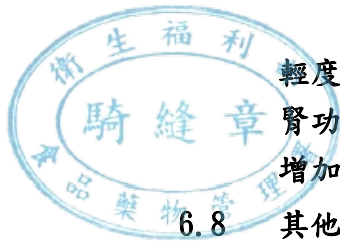
6.5 老年人

65歲以上與較年輕者(18到64歲之間)的癌症病人在群體藥物動力學分析的數據並未顯示在Palonosetron藥物動力學兩者間有任何差異。在Palonosetron臨床試驗的1374位成人癌症病人中，316位(23%)大於或等於65歲，71位(5%)大於或等於75歲。在這些年長受試者和較年輕受試者之間沒有發現安全性或有效性上的差異，但是，不能排除在某些年長者有較高的敏感性。對年老的病人不須調整劑量或特別的監控。

6.6 肝功能不全

肝功能不全對於Palonosetron的全身廓清率，與健康受試者相較下並無顯著的影響。任何程度的肝功能不全使用Palonosetron時，不需調整劑量。

6.7 肾功能不全



輕度到中度的腎功能不全不會明顯地影響Palonosetron的藥物動力學參數。嚴重腎功能不全的全身總暴露量(Total systemic exposure)與健康受試者相比，約增加28%。任何程度的腎功能不全使用Palonosetron時，不須調整劑量。

6.8 其他族群

以24名健康的日本受試者投予劑量範圍3~90微克/公斤的Palonosetron，來描述藥物動力學特性。

日本人的全身廓清率雖然較白人高出25%，但是，不需要調整劑量。黑人的藥物動力學分析數據則尚未完成。

7 交互作用

(依文獻記載)

Palonosetron經由腎臟排泄和由數個細胞色素P450(CYP)酵素調控的代謝途徑排出體外。進一步活體外實驗顯示Palonosetron並非CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1和CYP3A4/5的抑制劑(CYP2C19未被探討)，也不會誘發CYP1A2, CYP2D6或CYP3A4/5的活性。所以，Palonosetron

產生臨床上重要之藥物交互作用的可能性很低。

併用5-HT₃受體拮抗劑及其他血清素作用劑時，曾通報血清素症候群(包括精神狀態的變化、自律神經失調、神經肌肉的症狀)，包括選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)，正腎上腺素再回收抑制劑(SNRIs)(請參考5.1. 警語/注意事項)。

在健康受試者靜脈注射0.25毫克Palonosetron及20毫克dexamethasone，顯示Palonosetron及dexamethasone併用時並無藥物動力學之交互作用。

在一個於健康受試者在第一天投與0.25毫克Palonosetron(靜脈輸注)及在第三天口服投與aprepitant(125毫克/80毫克/80毫克)，Palonosetron的藥物動力學沒有顯著改變(AUC：沒變，C_{max}：增加15%)。

在一個健康受試者單一劑量靜脈投予Palonosetron(0.75毫克)，並穩定口服metoclopramide(10毫克，一天四次)的研究中，證明無明顯的藥物動力的交互作用。

在對照的臨床實驗中，Palonosetron注射劑已安全地與腎上腺皮質類固醇，止痛劑，止吐劑/止噁心劑，抗痙攣藥劑和抗副交感神經藥劑合併使用。

在鼠科動物癌症模型(murine tumor models)中，Palonosetron並未抑制五種測試之化學療法藥劑(cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin和mitomycin C)的抗癌活性。

8 副作用/不良反應

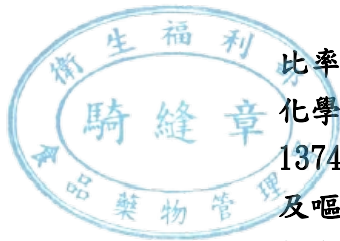
(依文獻記載)

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

由於臨床試驗在差異很大的情況執行，藥物於臨床試驗中所發現的不良反應比率，不能與臨床試驗中的其他藥品直接比較，並且在實際上可能無法反映出報告



比率。

化學療法引起之噁心和嘔吐

1374位成人病人投予Palonosetron，預防中度或高度致嘔性化學療法誘發之噁心及嘔吐的臨床試驗中。Palonosetron造成副作用的發生頻率及嚴重程度和Ondansetron或Dolasetron相似。下表(表1)列出這些試驗中，超過2%的病人曾發生的不良反應。

表1：化學療法所誘發的噁心及嘔吐之試驗中，任何治療組發生≥2%之不良反應

症狀	0.25毫克Palonosetron (個數=633)	Ondansetron 32毫克靜脈注射 (個數=410)	Dolasetron 100毫克靜脈注射 (個數=194)
頭痛	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
便秘	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
腹瀉	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
暈眩	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
疲勞	3 (<1%)	4 (1%)	4 (2%)
腹痛	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (2%)
失眠	1 (<1%)	3 (1%)	3 (2%)

在其他研究中，2名受試者在投予將近0.75毫克單一劑量的Palonosetron後產生嚴重的便秘，該劑量為建議劑量的三倍。其中一位是在一項術後噁心嘔吐的研究中，口服劑量為10微克/公斤的病人；另一位則是在一項藥物動力學研究中以靜脈投予0.75毫克的健康受試者。

在臨床實驗中，下列是由研究者評估為與治療相關或緣由不明，且不常被報告的副作用，這些反應是在接受癌症化學療法的成人病人投與Palonosetron之後產生的：

心臟血管：1%：非持續性心跳過速(non-sustained tachycardia)、心跳徐緩(bradycardia)、低血壓；<1%：高血壓、心肌缺血(myocardial ischemia)、期外收縮(extrasystoles)竇性心跳過速(sinus tachycardia)、竇性心律不整(sinus arrhythmia)、心室上部期外收縮(supraventricular extrasystoles)和QT延長。在許多個案中，與Palonosetron的關聯性不明確。

皮膚：<1%：過敏性皮膚炎(allergic dermatitis)、紅疹。

聽覺與視力：<1%：動暈症(motion sickness)、耳鳴、眼刺激性(eye irritation)和弱視(amblyopia)。

腸胃道系統：1%：腹瀉，<1%：消化不良，腹痛，口乾，打嗝和氣脹(flatulence)。

一般性：1%：虛弱，<1%：疲倦、發燒、熱潮紅、類似感冒的症狀。

肝臟：<1%：AST和/或ALT及膽紅素短暫而無症狀的增高。這些變化主要發現於接受高度致嘔性化學療法的病人中。

代謝：1%：高鉀血症，<1%：電解質波動(electrolyte fluctuations)、高血糖症、代謝性酸中毒、糖尿症(glycosuria)、胃口降低、厭食症。

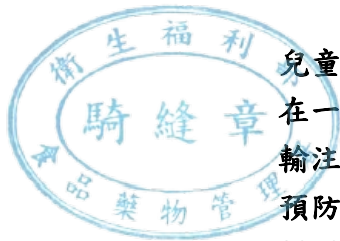
肌肉骨骼：<1%：關節痛。

神經系統：1%：暈眩，<1%：嗜睡、失眠、睡眠過度、感覺異常。

精神：1%：焦慮，<1%：欣快的心情(euphoric mood)。

泌尿系統：<1%：尿滯留(urinary retention)。

血管：<1%：靜脈褪色(vein discoloration)、靜脈曲張(vein distension)。



兒童與青少年

在一個163位兒童與青少年癌症病人，於第1化療週期開始治療約30分鐘前，靜脈輸注投於單一劑量Palonosetron 20微公克/公斤(最大劑量不可超過1.5毫克)以預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的臨床試驗，病人平均年齡8.4歲(2個月大至16.9歲之間)，男性46%，93%為白種人。

下列有關Palonosetron的不良反應包括：

神經系統：<1%：頭痛、暈眩、運動障礙。

一般性：<1%：輸注部位疼痛。

皮膚：<1%：過敏性皮膚炎(allergic dermatitis)、皮膚疾病。

在此試驗的第四個化療療程，評估兒童與青少年病人的不良反應。

手術後引起的噁心和嘔吐

3個隨機、安慰劑對照試驗，在麻醉誘導前接受Palonosetron 0.075mg靜脈注射的成人中，超過2%的成人出現了常見不良反應如下表(表2)所示。

Palonosetron組和安慰劑組的不良反應發生率相似。已知有些案件的副作用可能與該手術中或前後使用的藥物有關，或可能因其而加劇。一項深入的QT/QTc研究表示，Palonosetron在任何臨床情況下皆不會使QT間期延長(見10.2. 藥效藥理特性)。

表2：成人術後噁心和嘔吐試驗中的常見不良反應*

不良反應	Palonosetron 0.075mg靜脈注射 (N=336)	安慰劑 (N=369)
心電圖QT延長	5%	3%
心跳徐緩	4%	4%
頭痛	3%	4%
便秘	2%	3%

* 超過2%病人出現不良反應

在這些PONV臨床試驗中，少於1%的病人出現以下不良反應：

心血管系統：QTc延長、竇性心跳徐緩(sinus bradycardia)、心跳過速(tachycardia)、血壓下降、低血壓、高血壓、心律不整(arrhythmia)、室性期外收縮(ventricular extrasystoles)、全身水腫、心電圖T波振幅下降，血小板計數下降。這些不良反應的發生頻率與安慰劑沒有區別。

皮膚：瘙癢症

胃腸道系統：脹氣、口乾、上腹痛、唾液分泌過多、消化不良(dyspepsia)、腹瀉、腸道蠕動減弱、厭食症

一般：寒顫

肝臟：AST和/或ALT增加、肝臟酵素增加代謝：低鉀血症、厭食

神經系統：頭暈

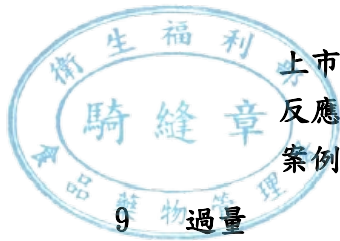
呼吸系統：換氣不足、喉痙攣(laryngospasm)

泌尿系統：尿滯留

8.3 上市後經驗

(依文獻記載)

在Palonosetron核准後使用已發現下列不良反應，因為這些反應是未知大小總數中所自動通報的，不能確實的估計其頻率或確定與藥物暴露量之關係。



上市後使用經驗(post-marketing experience)，非常少數(<1/10,000)有過敏性反應(含過敏性休克)和注射部位反應(灼熱、硬結induration，不舒服和疼痛)的案例。

(依文獻記載)

目前沒有Palonosetron的解毒劑。過量應以支持性照護加以處置。50位成人癌症病人在一項劑量範圍研究中，投與90微克/公斤(相當於6毫克固定劑量)的Palonosetron。此一劑量約為建議劑量0.25毫克的25倍。這一劑量群組和其他劑量群組產生副作用的發生率相類似，而且沒有觀察到劑量-反應效力(dose response effects)。然而，因為分佈體積大，並未進行透析實驗。透析不是有效處理Palonosetron過量的方法。靜脈投予單一劑量為30毫克/公斤的Palonosetron(根據體表面積，對於大白鼠和小白鼠而言，分別為人類劑量的947倍和474倍)對大白鼠和小白鼠是致命性的。主要的毒性症狀是痙攣、喘氣(gasping)、蒼白、發紺和虛脫。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

Palonosetron是一種具高度親合性的5-HT₃受體拮抗劑，對其他受體幾乎沒有親合性。癌症的化學療法可能容易產生噁心和嘔吐的現象，尤其是使用Cisplatin之類的藥物。5-HT₃受體分佈在腦極後區(area postrema)之化學接受感應區(CTZ)中心及迷走神經末梢上。一般認為化學療法藥物會促使小腸的腸嗜鉻性細胞釋放血清素，釋放出來的血清素接著活化位在迷走神經傳入神經(vagal afferents)的5-HT₃受體，啟動嘔吐反射，而造成噁心與嘔吐。

10.2 藥效藥理特性

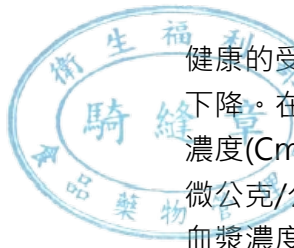
在臨床實驗中，Palonosetron對於血壓、心跳速率、和包括QTC在內的心電圖參數的影響與Ondansetron及Dolasetron相似。在非臨床研究中，Palonosetron擁有阻斷參與心室的去極化和再極化之離子通道的能力，進而延長動作電位時相。在一個雙盲、隨機分配、平行、安慰劑及活性藥物(moxifloxacin)對照試驗，在成年男性與女性評估Palonosetron對QTC間隔的作用，該試驗目的是在221名健康受試者，單一劑量靜脈注射投予0.25、0.75或2.25毫克Palonosetron，以評估對心電圖的影響。此試驗證明，在劑量高達2.25毫克時，對任何心電圖間隔，包括QTC間隔(心臟再極化cardiac repolarization)無顯著影響。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)



健康的受試者和癌症病人靜脈投予Palonosetron後，血漿濃度隨著從體內緩慢地排泄掉而開始下降。在健康的受試者和癌症病人，投予劑量範圍在0.3~90微克/公斤時，其平均最大血漿濃度(C_{max})和濃度-時間曲線下的面積(AUC_{0-∞})與劑量成正比。追蹤以靜脈投予單一劑量為3微克/公斤(或0.21毫克/70公斤)Palonosetron的六名癌症病人，其平均(±標準偏差SD)最高血漿濃度約為5630±5480 ng納克/升(ng/L)，而平均AUC為35.8±20.9小時·微克/升(h·mcg/L)。

追蹤以一天一次，每隔一天靜脈投予0.25毫克Palonosetron，共計3劑量在11位癌症病人，從第一天到第五天，Palonosetron之血漿濃度，平均增加42±34%。

追蹤以靜脈投予0.25毫克Palonosetron一天一次共計三天，在12位健康的受試者，從第一天到第三天，Palonosetron之血漿濃度，平均(±標準偏差SD)增加110±45%。

分佈

Palonosetron的分佈體積約為8.3±2.5公升/公斤。將近62%的Palonosetron是與血漿蛋白相結合的。

代謝

Palonosetron可以透過不同的途徑排出體外，其中將近50%代謝成為兩種主要的代謝產物：N-oxidepalonosetron和6-S-hydroxy-palonosetron。這些產物對於5-HT₃受體拮抗劑活性均低於Palonosetron的1%。活體外代謝實驗顯示Palonosetron的代謝與CYP2D6、及涉入程度較小的CYP3A和CYP1A2有關。

然而在CYP2D6受酶質的弱代謝者(poor metabolizer)和強代謝者(extensive metabolizer)之間，臨床藥物動力學參數未有顯著差異。

排泄

以靜脈投予單一劑量為10微克/公斤的[¹⁴C]-Palonosetron後，將近80%的劑量在144小時內會出現在尿液中，而接近40%的投予劑量仍為Palonosetron。在健康受試者的全身廓清率為0.160±0.035毫升/小時/公斤，而腎臟廓清率為0.067±0.018毫升/小時/公斤。平均末端排泄半衰期約為40小時。

特殊族群-兒童與青少年

在兒童與青少年癌症病人，投與單一劑量靜脈注射Palonosetron 10微克/公斤或20微克/公斤的藥物動力學數據顯示，當劑量從10微克/公斤增加至20微克/公斤，平均AUC與劑量成比例增加。

單一劑量靜脈輸注Palonosetron，所有年齡組在15分鐘輸注結束時，其最高血漿濃度(CT)是高變異性的，<6歲病人較老年病人低的傾向。投與20微克/公斤後，在整體年齡組平均半衰期為29.5小時，在各年齡組約介於20至30小時。12歲到17歲病人其總清除率clearance(L/h/kg)，與健康的成年人相似。在分佈體積(以L/kg表示)無明顯的差異。

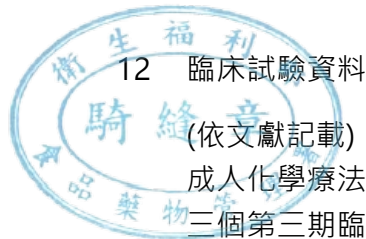
表3：在兒童與青少年癌症病人，靜脈投與Palonosetron 20微克/公斤輸注超過15分鐘的藥物動力學參數

藥物動力學參數 ^a	兒童與青少年族群			
	<2 y	2 to <6 y	6 to <12 y	12 to <17 y
	N=12	N=42	N=38	N=44
CT ^b , ng/L	9025 (197)	9414 (252)	16275 (203)	11831 (176)
		N=5	N=7	N=10
AUC _{0-∞} , h·mcg/L		103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)
	N=6	N=14	N=13	N=19
Clearance ^c , L/h/kg	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)
V _{ss} ^c , L/kg	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)

^a幾何平均值(CV)。

^b為15分鐘輸注結束時Palonosetron的血漿濃度。

^c廓清率和V_{ss}計算是從10微克/公斤及20微克/公斤以體重調整。



12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

成人化學療法所引發之噁心與嘔吐

三個第三期臨床試驗和一個第二期臨床試驗，曾研究以靜脈投予單一劑量的Palonosetron預防中度及高度致嘔性化學療法所引發之急性與延遲的噁心與嘔吐的效力。在這些雙盲性實驗中，評估完整的反應速率(無嘔吐現象與救援治療)和其他效力參數在投予化學療法藥劑後，至少追蹤120小時。Palonosetron在化學療法之反覆療程中的安全性和效力也被研究。

中度致嘔性化學療法

以1132位病人所進行的兩個第三期雙盲性臨床實驗，比較在投與包括carboplatin, cisplatin ≤ 50 毫克/m²，cyclophosphamide < 1500 毫克/m²，doxorubicin > 25 毫克/m²，epirubicin，irinotecan和methotrexate > 250 毫克/m²等中度致嘔性化學療法藥劑之前30分鐘，以單一劑量靜脈注射Palonosetron和ondansetron(研究一)或dolasetron(研究二)的效力。研究一中並未預防性地同時投予腎上腺皮質類固醇，而研究二中只有4%到6%的病人使用。這些研究中多數病人為女性(77%)，白人(65%)以及先前未接受過化學治療(54%)。其平均年齡為55歲。

高度致嘔性化學療法

一項以161名未曾接受化學療法之成人癌症病人為對象的第二期雙盲性/劑量-範圍研究之臨床實驗，評估以靜脈注射單一劑量從0.3到90微克/公斤(相當於小於0.1毫克到6毫克固定劑量)之間的Palonosetron，對於接受高度致嘔性化學療法藥物(cisplatin ≥ 70 毫克/m²或cyclophosphamide > 1100 毫克/m²)治療之病人的效力。腎上腺皮質類固醇並未預防性地同時投予。這項實驗的數據分析顯示：避免由高度致嘔性化學療法所引起的急性噁心與嘔吐的最低有效劑量為0.25毫克。

一項以667位病人進行的第三期雙盲性臨床實驗，比較在使用包含cisplatin ≥ 60 毫克/m²，cyclophosphamide > 1500 毫克/m²和dacarbazine等高度致嘔性化學療法前30分鐘以靜脈注射單一劑量之Palonosetron和ondansetron的結果(研究3)。67%的病人在化學治療前，曾預防性地同時投予腎上腺皮質類固醇。在667位病人中，51%是女性，60%是白人，59%未曾接受過化學療法。其平均年齡為52歲。

療效結果

在第三期臨床試驗中，Palonosetron的止吐活性，在投與化學治療藥物後的急性期(0至24小時)[表4]、延遲期(24至120小時)[表5]和全程期(0至120小時)[表6]被評估。

表4：預防急性的噁心與嘔吐(0至24小時)：完整的反應速率

化學療法	研究	治療組	個數 ^a	相對於完整反應之%	p-值 ^b	97.5%信賴區間 Palonosetron減比較組 ^c
中度致嘔性	1	Palonosetron 0.25毫克	189	81	0.009	[2%,23%]
		Ondansetron 32毫克 靜脈注射	185	69		
	2	Palonosetron 0.25毫克	189	63	NS	[-2%,22%]
		Dolasetron 100毫克 靜脈注射	191	53		
高度致嘔性	3	Palonosetron 0.25毫克	223	59	NS	[-9%,13%]
		Ondansetron 32毫克 靜脈注射	221	57		

^a計畫接受治療者(intent-to-treat cohort)。^b2-sided Fisher's exact test。顯著水準(significance level)為 $\alpha = 0.025$ 。^c這些實驗以證明非劣等性(non-inferiority)來設計。比-15%大的下限值證明Palonosetron與比較組之間的非劣等性。

這些研究顯示Palonosetron能有效預防中度和高度致嘔性癌症化學療法之起始及反覆療程所產生之急性噁心與嘔吐。研究3中，當併用預防性腎上腺皮質類固醇時更為有效。在急性期並未

充分顯示比其他5-HT₃受體拮抗劑更好的臨床療效。

表5：預防延遲的噁心與嘔吐(24至120小時)：完整的反應速率

化學療法	研究	治療組	個數 ^a	相對於完整反應之%	p-值 ^b	97.5%信賴區間 Palonosetron減比較組 ^c
中度致嘔性	1	Palonosetron 0.25毫克	189	74	<0.001	[8%,30%]
		Ondansetron 32毫克 靜脈注射	185	55		
	2	Palonosetron 0.25毫克	189	54	0.004	[3%,27%]
		Dolasetron 100毫克 靜脈注射	191	39		

^a 計畫接受治療者(intent-to-treat cohort)。

^b 2-sided Fisher's exact test。顯著水準(significance level)為 $\alpha=0.025$ 。

^c 這些實驗以證明非次等性(non-inferiority)來設計。比-15%大的下限值證明Palonosetron與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示Palonosetron能有效預防中度致嘔性癌症化學療法之起始及反覆療程所產生之延遲性噁心與嘔吐。

表6：預防全程的噁心與嘔吐(0至120小時)：完整的反應速率

化學療法	研究	治療組	個數 ^a	相對於完整反應之%	p-值 ^b	97.5%信賴區間 Palonosetron減比較組 ^c
中度致嘔性	1	Palonosetron 0.25毫克	189	69	<0.001	[7%,31%]
		Ondansetron 32毫克 靜脈注射	185	50		
	2	Palonosetron 0.25毫克	189	46	0.021	[0%,24%]
		Dolasetron 100毫克 靜脈注射	191	34		

^a 計畫接受治療者(intent-to-treat cohort)。

^b 2-sided Fisher's exact test。顯著水準(significance level)為 $\alpha=0.025$ 。

^c 這些實驗以證明非次等性(non-inferiority)來設計。比-15%大的下限值證明Palonosetron與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示：中度致嘔性癌症化學療法之起始及反覆療程後120小時(5天)中，Palonosetron能有效預防噁心與嘔吐。

兒童與青少年化學療法所引發之噁心與嘔吐

在一項雙盲、使用活性藥物對照、於兒童與青少年癌症的臨床試驗，收納病人(N=327)的平均年齡為8.3歲(範圍為2個月至16.9歲)，53%為男性和96%的白人。

在開始投與致嘔性化療藥物30分鐘前，病人隨機靜脈輸注投於Palonosetron 20微克/公斤(最大劑量不可超過1.5毫克)(在投與Palonosetron後4及8小時接著輸注安慰劑)或在開始投與致嘔性化療藥物30分鐘前，靜脈注射投於0.15毫克/公斤ondansetron(在第一劑ondansetron 4至8小時之後，接著輸注0.15毫克/公斤ondansetron，最大劑量不可超過32毫克)。

投與的致嘔性化療藥物包括doxorubicin，cyclophosphamide (<1500 mg/m²)，ifosfamide，cisplatin，dactinomycin，carboplatin及daunorubicin。55%病人在化療時，有投與輔助性藥物corticosteroids，包括dexamethasone。

在化療的第一個週期急性期之完全反應的定義為，開始化療後的最初24小時無嘔吐，無乾嘔，且無使用救援或救助藥物。

以靜脈投於Palonosetron相較於靜脈注射ondansetron為非次等性(non-inferiority)來證明療效。

非次等性(non-inferiority)的符合要件是，靜脈注射Palonosetron減去靜脈ondansetron的完全反應率差異的97.5%的信賴區間之下限需大於-15%。非次等性(non-inferiority)的界限為15%。

療效結果

如表7中所示，靜脈投與Palonosetron 20微克/公斤(最大劑量不可超過1.5毫克)，證明在0至24小時之間相較對照之活性藥物為非次等性(non-inferiority)的。

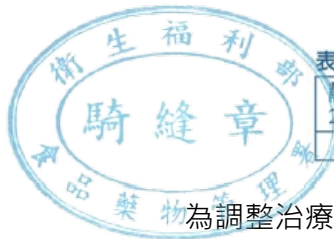


表7：預防急性的噁心與嘔吐(0至24小時)：完整的反應速率

靜脈投與Palonosetron 20微克/公斤(N=165)	靜脈投與Ondansetron 0.15毫克/公斤x3(N=162)	97.5%信賴區間Palonosetron 減比較組Ondansetron的差異
59.4%	58.6%	0.36% [-11.7%, 12.4%]

為調整治療組的多樣性，非次等性(non-inferiority)的界限為負值，常以-15%作為97.5%的信賴區間比較範圍的下限。當病人投於Palonosetron低於建議劑量20 mcg/kg時，並未符合非次等性(non-inferiority)的要件。

預防成人的術後噁心和嘔吐

在一項多中心、隨機、分層、雙盲、平行組的臨床試驗中，對546名接受腹部和婦科手術的病人進行了Palonosetron注射液與安慰劑的比較，觀察術後噁心和嘔吐的情況。所有的病人都接受了全身麻醉。該試驗主要收錄在美國的門診中進行婦科或腹部腹腔鏡手術的病人，並依以下風險因素進行分層隨機分派。

風險因素：性別、不吸煙狀態、術後噁心嘔吐和/或動暈症病史。

病人被隨機分配接受單劑量的Palonosetron 0.025毫克、0.050毫克或0.075毫克或安慰劑。安慰劑，每種藥品都在麻醉誘導前靜脈注射給予。在手術後0至72小時內對止吐活性進行評估。在接受Palonosetron 0.075毫克治療並進行療效評估的138名病人中，96%是女性。66%有術後噁心嘔吐或動暈症病史；85%為非吸煙者。種族部分，63%是白人，20%為黑人，15%為西班牙裔，1%為亞裔。病人的年齡從21歲到74歲不等，平均年齡為38歲，有三名病人年齡超過65歲。

共同主要療效指標是完全反應(Complete Response, CR)，定義為在術後0至24小時和24-72小時內沒有嘔吐發作和沒有使用救援藥物。

次要療效終點包括：

- 完全反應(Complete Response, CR)0至48小時和0至72小時
- 完全控制(Complete Control, CC)定義為完全反應和不超過輕度的噁心
- 噁心的嚴重程度(無、輕度、中度、嚴重)

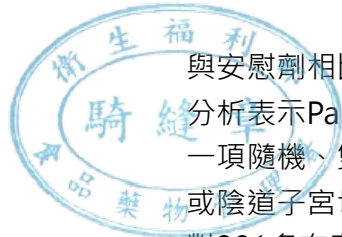
主要假設是三種Palonosetron劑量中至少有一種優於安慰劑。本試驗中Palonosetron 0.075毫克和安慰劑的完全反應率描述在表8。

表8：預防成人術後噁心和嘔吐：完全反應率

治療	n/N (%)	Palonosetron vs安慰劑	
		Δ	p-value ^a
雙主要療效指標			
完全反應率(0~24小時)			
靜脈注射Palonosetron 0.075毫克	59/138 (42.8%)	16.8%	0.004
安慰劑	35/135 (25.9%)		
完全反應率(24~72小時)			
靜脈注射Palonosetron 0.075毫克	67/138 (48.6%)	7.8%	0.188
安慰劑	55/135 (40.7%)		

^a 為了使每個共同主要終點達到統計學意義，要求最低P值的顯著性限制為P<0.017

Δ 差異(%)：Palonosetron 0.075毫克減去安慰劑



與安慰劑相比，單劑量0.075毫克的Palonosetron降低了嚴重的噁心反應。對其他次要終點的分析表示Palonosetron 0.075毫克在人數上優於安慰劑，但未得到統計學上意義。

一項隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照、劑量範圍的研究被用於評估Palonosetron預防於腹部或陰道子宮切除術後的噁心嘔吐。五個靜脈注射劑量(0.1、0.3、1.0、3.0和30微克/公斤)，共對381名有意治療的病人進行了評估。主要療效指標是在手術恢復後24小時內有完全反應的病人比例。最低的有效劑量是Palonosetron 1微克/公斤(約0.075毫克)，其完全反應率為44%，而安慰劑為19%， $P=0.004$ ；Palonosetron也較安慰劑顯著降低了嚴重的噁心反應， $P=0.009$ 。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

100毫升以下TYPE I 玻璃瓶裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

如外包裝標示。

13.3 儲存條件

於25°C以下、避光儲存。

13.4 儲存注意事項

本藥應置於小兒伸手不及處。

請儲存於原有包裝以避免光照。

請在有效期限內使用。

14 病人使用須知

目前尚無資訊

15 其他

(依文獻記載)

非臨床毒理學

以CD-1小白鼠進行的一項為期104週的致癌性試驗中，受試動物分別口服劑量為10、30和60毫克/公斤/天的Palonosetron。投與Palonosetron並未導致產生腫瘤。實驗所用之最高劑量產生對Palonosetron的全身性曝露值(systemic exposure)(血漿AUC)約為人類投與0.25毫克之建議靜脈注射劑量產生的曝露值($AUC=29.8 \text{ h} \cdot \text{mcg/L}$)的150到289倍。以Sprague-Dawley rats進行的一項為期104週的致癌性研究中，雄性與雌性大白鼠以口服方式分別投與劑量為15、30和60毫克/公斤/天和15、45和90毫克/公斤/天的Palonosetron。最高劑量產生對Palonosetron的全身性曝露值(血漿AUC)約為人類投與建議靜脈注射劑量產生的曝露值的137和308倍。雄性大白鼠投與Palonosetron，會增加腎上腺良性嗜鉻細胞瘤與合併良性及惡性嗜鉻細胞瘤的發生率，提高胰島細胞腺瘤與合併腺瘤及癌瘤和腦下垂體腺瘤的發生率。在雌性大白鼠身上，則會產生肝細胞腺瘤與癌瘤，並增加甲狀腺C細胞腺瘤及合併腺瘤與癌瘤的發生率。

Palonosetron在安姆氏試驗(Ames test)試驗，中國倉鼠卵巢細胞(CHO/HGPRT)正向突變試驗，體外(ex vivo)肝細胞非程式DNA合成(UDS)試驗或小白鼠微核試驗，都顯示沒有基因毒性。然而，在中國倉鼠卵巢細胞(CHO)之細胞染色體異常試驗中，卻呈現陽性反應斷裂作用

(clastogenic effects)。

口服投與高達60毫克/公斤/天的Palonosetron(約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投予劑量的1894倍)對於雄性與雌性大白鼠的生育繁殖能力沒有影響。

製造廠

永信藥品工業股份有限公司台中幼
獅廠

台中市大甲區工七路9號、工九路27號

藥商

永信藥品工業股份有限公司

台中市大甲區頂店里中山路一段1191號